

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT
DE LA LEUCÉMIE MYELOÏDE
PAR LA 6 MERCAPTO-PURINE
(A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel MALEYSSON

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 11 janvier 1932, à SAINT-GERMAIN-LAPRADE (Haute-Loire)



LYON

**Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42**

1961

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT
DE LA LEUCEMIE MYELOIDE PAR LA 6 MERCAPTO-PURINE

(A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT
DE LA LEUCÉMIE MYELOÏDE
PAR LA 6 MERCAPTO-PURINE
(A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel MALEYSSON

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 11 Janvier 1932, à SAINT-GERMAIN-LAPRADE (Haute-Loire)



LYON

**Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42**

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Assesseur	M. M. LEVRAT.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceu- tique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie .	DREVON.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique oto-rhino-laryngologi- que	MOUNIER-KUHN
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires	FROMENT.	Clinique de dermatologie, sy- philigraphie et allergologie.	THIERS.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Clinique de pneumo-ptisiologi- gie	BRUN.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL Jean
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile ..	MALLET-GUY.	Cancérologie	DARGENT.
Pharmacie galénique et ma- tière médicale	GUILLEMINET.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Clinique gynécologique	REVOL.	Pathologie générale et expéri- mentale	GIRARD Paul.
Clinique obstétricale	POLLOSSON.	Anatomie	LATARJET.
Médecine du travail	PIGEAUD.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique médicale A	BOURRET.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Hygiène et action sanitaire et sociale	LEVRAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique stomatologique	SOHIER.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique médicale et hygiène du premier âge	DUCLOS.	Histologie	KEHL.
Biologie médicale et pharma- codynamie	BERNHEIM.	Radiologie	PAPILLON.
	JOURDAN.	Clinique des maladies infec- tieuses	JEUNE.
		Hydrologie thérapeutique, cli- matologie et écologie sociale	GONIN.
		Bactériologie	MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CIER J.-François.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CHATONNET.
Bactériologie	BERTOYE.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Pharmacie et pharmacologie	MM. CIER André.	Hygiène	MM. THIVOLLET J.
Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis.	Histologie	DUMONT L.-P.
Anatomie pathologique	FEROLDI.	Parasitologie	GARIN J.-Paul.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL Roger.	Physique	MORET Robert.
Anatomie	DUROUX Emile.	Botanique et cryptogamie ...	ODDOUX Lucien
Thérapeutique	BRETTE René.		

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LECUIRE.	Stomatologie	MM. FREIDEL Ch.
Obstétrique	MATHIEU J.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Orthopédie	MARION Joseph.	Médecine générale	TRAERGER Jules.
Propédeutique médicale	PONT Maurice.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie médicale	VIGNON G.	Médecine légale	COLIN Marcel.
Pathologie médicale	REVOL Louis.	Neurologie	GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT	Obstétrique	DUMONT M.
Pathologie chirurgicale	de BEAUJEU	Urologie	DURAND L.-N.
Obstétrique	GUILLEMIN G.	Chirurgie générale	de MOURGUES G.
Pédiatrie, Puériculture	BURTHIAULT R.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Médecine générale	FRANÇOIS René.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Pathologie chirurgicale	GUINET Paul.	Médecine du travail	TOLOT François.
Chirurgie générale	SAUTOT Jean.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Dermatologie	COLOMB Daniel.
O.R.L.	MICHAUD Pierre.	Neurologie, Psychiatrie	SCHOTT B.
	GIGNOUX M.	Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. CROIZAT ; Assesseurs : MM. VACHON

PLAUCHU et REVOL

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

Ce sont leurs sacrifices si généreusement consentis qui ont permis ce travail. Qu'ils trouvent ici un peu de mon amour filial et de mon affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME

Qui m'a aidé dans l'élaboration de ce travail. Avec toute ma tendresse.

A OLIVIER

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MA GRAND-MERE ET A MON BEAU-PERE

En hommage à leur bonté.

A MES BELLES-SŒURS ET A MON BEAU-FRERE

A MON COUSIN JACQUES DEMARS

A MA FILLEULE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury.
Qu'il soit assuré de notre profonde et
respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PLAUCHU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

Ils nous ont tous reçu avec beaucoup
de bienveillance et ont accepté de juger
ce travail. Qu'ils en soient remerciés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD MULLER

Il a inspiré le sujet de notre thèse et nous l'en remercions. Au cours d'un semestre passé dans son service, nous avons pu apprécier ses qualités de cœur et d'esprit. Qu'il soit assuré de notre profond et respectueux attachement.

A NOS MAÎTRES DE L'EXTERNAT DE CLERMONT-FERRAND

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUHER

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRIVAUD

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERMAIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGERON

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD-GRIFFITHS

A MONSIEUR LE DOCTEUR WILLEMIN-CLOG

A NOS MAÎTRES DE L'INTERNAT DE SAINT-ETIENNE

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS GEREST

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BERARD

Qu'ils soient assurés de notre gratitude.

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT DE CLERMONT-FERRAND

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE SAINT-ETIENNE

INTRODUCTION

Le traitement des leucémies myéloïdes a, de tout temps, suscité l'intérêt des thérapeutes. De nombreux traitements ont été proposés, et, il faut bien le dire, des désillusions sont nées. Même aujourd'hui, diagnostiquer une leucémie myéloïde, c'est porter un pronostic fatal. A l'inverse, il serait faux de croire qu'aucun progrès n'a été réalisé. Déjà, avec la radiothérapie, on a obtenu des rémissions d'une durée et d'une qualité appréciables. A l'heure actuelle, les médications chimiques prennent le pas sur la radiothérapie. De nombreux produits ont été successivement utilisés. Parmi eux beaucoup ont été abandonnés rapidement devant des résultats trop incomplets, trop inconstants, ou en raison même du danger qu'ils présentaient dans leur emploi. Certains ont apporté quelque chose d'intéressant dans la lutte contre le fléau. Mais même ces derniers demeurent imparfaits, puisqu'aucun n'est parvenu, jusqu'à ce jour, à enrayer l'évolution fatale de cette redoutable affection.

Cependant, avec le recul, on arrive de mieux en mieux à bien poser les indications de tel ou tel produit. Les modalités de traitement se précisent de jour en jour. Dans cette perspective, nous avons étudié l'action de la *Six Mercapto-Purine* (6 M-P) dans le traitement des leucémies myéloïdes.

La *6 Mercapto-Purine* (6 M-P), commercialisée en France sous le nom de *Purinéthol*, était, et de nombreuses publications en font foi, surtout utilisée dans les leucoses aiguës. Son action dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique était le plus souvent, soit passée sous silence, soit simplement mentionnée. C'est pourquoi nous avons recueilli 22 observations de malades, atteints de leucémie myéloïde, et soignés par la 6 M-P au Centre Hospitalier de Saint-Etienne, dans le Service du Docteur Bernard Muller. Nous avons fait quelques constatations assez intéressantes que nous essayerons de dégager. De toutes

façons, il nous est apparu que la 6 Mercapto-Purine, à certaines conditions que nous préciserons, et dans certaines limites, pouvait être prise en considération dans le traitement de la leucémie myéloïde.

HISTORIQUE

Il ne nous échappe pas que cette question, que nous essayons de traiter, est appelée à vieillir rapidement avec les progrès de la biochimie actuelle. Le rappel historique que nous allons brosser le montre de façon éloquente.

Nous ne ferons que citer radium et thorium X, thiouracile. Quant à la splénectomie pratiquée autrefois, elle était grevée d'une lourde mortalité. Elle a été reprise après radiothérapie préalable par Aubertin et Lecène. Mais l'utilité d'une telle intervention semble de plus en plus restreinte.

Mentionnons aussi les précieux traitements d'appoint : transfusion sanguine et, dans quelques cas, corticothérapie et antibiothérapie.

En fait, la méthode antileucémique la plus anciennement connue est la roentgenthérapie locale. Elle a été instaurée dans la pratique médicale dès 1902 par Pussy et en 1903 par Stern. La téléroentgenthérapie totale fut réalisée pour la première fois en 1907 par Dessauer, mais elle fut surtout utilisée par Téchendorff vers les années 1925.

Quant au phosphore radioactif (P.32), il est utilisé aux Etats-Unis depuis 1939 par Lawrence. Il est apparu plus tardivement en France.

Les traitements radiothérapiques ont donné des résultats transitoires. Comme on les utilise depuis longtemps, on s'est aperçu de leurs limites et de leurs lacunes. C'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers la chimiothérapie. L'idée des chercheurs est de trouver un corps qui s'attaque électivement aux cellules pathologiques tout en respectant les cellules saines. A défaut d'un médicament spécifique, on peut trouver un vecteur spécifique, susceptible de conduire le médicament exclusivement dans les cellules pathologiques. Des expériences ont été faites dans ce sens, permettant d'isoler des globulines antileucémiques qui seraient le vecteur désiré. Ce ne sont encore que des expériences qui laissent cependant beaucoup espérer.

En attendant d'avoir sous la main des médicaments d'une spécificité aussi stricte, nous en avons d'une spécificité plus large. Ils tiennent leur spécificité du fait que, bien que s'attaquant à toutes les cellules saines ou pathologiques, ils altèrent plus volontiers ces dernières qui sont plus fragiles. Aux doses thérapeutiques, les cellules saines sont le plus souvent respectées, tout au moins théoriquement.

Le but est donc de trouver un corps qui interdise la reproduction des cellules malades. Deux procédés sont entre nos mains pour cet effet.

1. Le procédé cytotoxique.

Le médicament utilisé est là nocif pour les acides nucléiques du noyau cellulaire et il empêche ainsi la reproduction des cellules. Malheureusement, ce procédé lèse souvent les cellules normales.

2. Le procédé antimétabolique.

Les médications antimétaboliques s'opposent à la biosynthèse des nucléoprotéines et inhibe ainsi la croissance et la multiplication cellulaire. Une des raisons de leur échec jusqu'ici, provient du fait qu'il se forme des souches de cellules cancéreuses « résistantes » ou « dépendantes ».

A. — Voyons d'abord LES MÉDICATIONS A VISÉE CYTOTOXIQUE. On peut les diviser en deux groupes :

- les agents alkylants,
- les agents au mode d'action imprécis.

1° Parmi les agents alkylants.

Les moutardes à l'azote connurent l'honneur des publications dès 1946. Gellman, Godman, Jacobson et Roads firent part des résultats obtenus sur les hémopathies malignes. Mais les résultats furent médiocres et transitoires. De plus, on nota souvent des accidents des aplasies médullaires en particulier. En un mot, ce traitement est dangereux et il n'a pas de preuves suffisantes pour justifier son emploi dans la leucémie myéloïde.

Nous avons vu que Road avait été un des premiers à publier dès 1946 les résultats obtenus par lui avec les moutardes à l'azote. Ce même auteur, la même année, introduisit dans la pratique médicale la Triéthylène-mélamine. Ce corps, qui par ailleurs s'administre par la bouche et donne de fréquents troubles digestifs, a connu une meilleure fortune aux Etats-Unis qu'en France dans le traitement de la leucémie myéloïde.

Enfin, il faut rappeler dans le cadre des médicaments alkylants le 1-4-diméthane-sulfonyloxybutane (Misulban). De nombreux auteurs, dont Bernard, le considèrent comme une des meilleures médications de la leucémie myéloïde.

2° *Parmi les corps cytotoxiques dont le mode d'action est imprécis.*

Tout d'abord le benzène expérimenté par Vaquez et Aubertin et qui est aujourd'hui abandonné en raison des risques considérables d'aplasie médullaire.

Ensuite, l'uréthane découvert en 1885 par Jacksh. Ce corps fut d'abord employé comme anesthésique léger. Hadow, Sexton et Miss Paterson, en 1946, traitèrent les premiers des leucémies myéloïdes par l'uréthane. Depuis, certaines publications furent enthousiastes, d'autres très pessimistes. Marchall, quant à lui, prétend que l'uréthane ne mérite ni cet excès d'honneur, ni cet excès d'indignité et il pense que ce corps doit être utilisé comme traitement d'attaque suivi d'un traitement radiothérapique.

Enfin, la déacétyl-méthyl-colchicine (Démécolcine), isolée en 1950 par Santavy et Reichsten, est moins toxique que la colchicine, mais son action est éphémère.

B. — Tous les corps que nous venons de passer en revue sont CYTOTOXIQUES, c'est-à-dire qu'ils sont nocifs pour les acides nucléiques. Nous allons aborder maintenant les antimétabolites, qui s'attaquent quant à eux à la biosynthèse elle-même des nucléoprotéines.

Il y a d'abord parmi eux les antagonistes de l'acide follique (aminoptérine, méthotrexane) qui sont utilisés dans les leucoses aiguës.

Enfin, en 1950, les travaux d'Hichting et de ses collaborateurs permirent la synthèse d'un antimétabolite, celui qui nous inté-

resse ; la 6 Mercapto-Purine. Nous tenons à faire remarquer d'emblée que la courte histoire de la 6 M-P a été envisagée surtout dans les leucémies dites aiguës, à cellules très jeunes. Par contre, nous n'avons trouvé que peu de travaux consacrés à l'emploi de ce corps dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, raison qui nous a paru suffisante pour y consacrer notre thèse inaugurale.

LA 6-MERCAPTO-PURINE

Nous nous sommes largement inspiré, pour ce chapitre biochimique, du travail de Mlle Reymond : « Essais thérapeutiques de la 6 Mercapto-Purine dans les leucoses et quelques autres hémopathies » (*Thèse* Lyon, 1955).

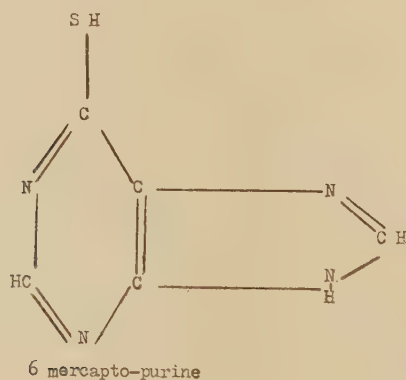
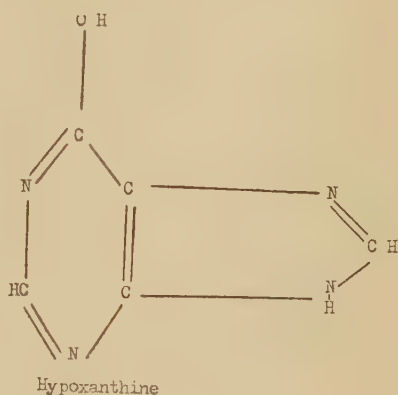
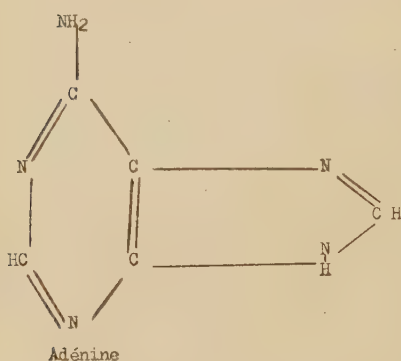
Nous avons vu au chapitre précédent, qu'on peut altérer les cellules malignes :

— Soit en s'attaquant directement aux nucléoprotéines déjà constituées (corps cytotoxiques).

— Soit en empêchant la formation des nucléoprotéines. Ces substances inhibitrices sont appelées « analogues structuraux » et c'est ici qu'on doit ranger la 6 M-P, qui est de ce fait un antimétabolite. Du point de vue biochimique, les antimétabolites sont des corps qui ressemblent aux métabolites et peuvent donc s'unir aux enzymes à leur place, tout en n'ayant pas l'activité métabolique des métabolites vrais. Ces corps constituent en fait un véritable leurre que l'on offre aux cellules malignes. Les acides nucléiques étant synthétisés à partir de bases puriques et pyrimidiques, on a cherché à inhiber cette synthèse en faisant utiliser par les cellules malades des « analogues structureux » des bases puriques et pyrimidiques. Quelques corps ont été isolés et parmi eux la 6 M-P.

1. Etude chimique de la 6-mercapto-purine.

Deux des constituants essentiels des bases puriques sont l'hypoxanthine et l'adénine. La 6 M-P est un antagoniste structural de ces deux bases, comme le montre la formule comparative.



2. Etude biologique.

La 6 M-P inhibe la croissance du *lactobacillus casei*. Cette inhibition est levée par les quatre purines naturelles : adénine, guanine, xanthine et hypoxanthine. C'est donc un antipurique.

Sur les tissus embryonnaires et les tissus en voie de régénération de *Rana Pipiens*, la 6 M-P amène un ralentissement de la croissance de la queue et la production de malformations.

Enfin, la 6 M-P bloque la multiplication du virus vaccinal.

3. Etude de l'action sur les cancers expérimentaux.

Les études originales sont rapportées par Clark. On a étudié l'action de la 6 M-P sur le sarcome de la souris Crocke S 180. Les doses utilisées ont été de 25 à 50 mg par kg et par jour. Au début, la tumeur régresse lentement. Mais l'effet est persistant, la survie est prolongée, et le taux de guérison est de 30 %.

L'action de la 6 M-P est encore favorable sur l'adéno-carcinome E. 0771 de la souris, sur le carcinome Bushford 63, sur le carcinome 1025, le carcinome épidermoïde, l'ostéosarcome Ridgway et le sarcome R 39 du rat.

Le fait primordial a été démontré par Law et Coldin : la 6 M-P inhibe la leucémie lymphatique de la souris L 1210. La vie des animaux est quadruplée et près de 50 % se trouvent indemnes de leucémie.

4. Etude de la toxicité.

— Chez la souris et le rat, la dose léthale est de 11-12 gr par kg par voie orale. La mort survient du deuxième au sixième jour et à la vérification anatomique on trouve une involution thymique et des lésions de l'intestin grêle.

— Chez le chien, trois jours après injection I.V. de 50 mg de 6 M-P par kg se produisent des vomissements, anorexie, diarrhée sanglante, gros amaigrissement. Dans le sang, il y a hémocentration, hypochlorémie, hyperbilirubinémie, granulopénie. La nécropsie montre des lésions de l'intestin. Les organes sont jaunes. A l'examen histologique, on voit des zones de nécrose dans le foie, des altérations médullaires, et des atypies dans les noyaux des cellules glandulaires.

Nous voyons donc que si la 6 M-P est peu toxique, elle présente cependant un certain degré de toxicité. Il est donc bien évident qu'au cours de son emploi en clinique humaine, il y aura lieu de surveiller régulièrement et de très près les réactions néfastes qu'elle est susceptible d'engendrer sur l'organisme du malade.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous allons maintenant présenter les observations des malades que nous avons eu l'occasion de traiter par la 6 M-P.

Nous avons retenu 22 cas qui se limitent uniquement à des observations de leucémies myéloïdes. Certaines d'entre elles ont fait preuve d'une rapidité d'évolution supérieure à la normale. Mais dans tous les cas, les examens biologiques permettent d'affirmer qu'il s'agissait d'emblée de leucémies myéloïdes classiques et non de leucémies moins différenciées (type myéloblastique).

Cliniquement, le tableau était bien classique : comprenant dans presque toutes nos observations l'importante splénomégalie, caractérisant la leucémie myéloïde chronique.

Deux de nos observations font exception.

Pour la première, il s'agit d'un malade qui présentait une formule indiscutable de leucémie myéloïde, mais qui ne montrait par contre qu'une splénomégalie très minime et pas d'adénopathies (N° 20).

A l'opposé, la seconde observation se présente davantage comme une splénomégalie myéloïde avec présence d'un petit nombre de cellules myélocytaires dans le sang (N 18).

Nous nous sommes cru cependant autorisé à les faire entrer dans notre statistique.

Parmi nos malades, certains sont en cours de traitement. Il n'est donc pas possible de prévoir la durée d'efficacité de celui-ci. Pour beaucoup d'entre eux, les résultats s'annoncent comme devant être intéressants.

Nous croyons utile de classer nos observations en deux grands groupes.

1° Un premier groupe de malades où le traitement fut appliqué tardivement, parfois en désespoir de cause, chez des sujets ayant reçu antérieurement des thérapeutiques antileucémiques variées.

2° Un deuxième groupe de malades chez qui la leucémie myéloïde reconnue récemment se présentait dans un état relativement compensé, bien qu'ayant reçu parfois auparavant d'autres thérapeutiques.

Malades décompensés

OBSERVATION N° 1

Homme de 72 ans qui entre pour la première fois dans le service le 8 juin 1953.

Pas d'antécédent pathologique notable.

Son entrée dans le service est motivée par une asthénie progressivement intense et de la dyspnée.

L'examen d'entrée montre :

- une rate débordant le rebord costal d'un travers de main ;
- un foie débordant de 2 travers de doigt, douloureux à la palpation ;
- un ganglion axillaire droit un peu gros ;
- quelques râles fins à la base pulmonaire droite.

L'examen d'urines montre la présence d'albumine.

L'hémogramme à cette date est le suivant :

G. R.	3.380.000
Hb	70 %
G. B.	374.000
P. N.	61
P. E.	1
P. B.	2
Grands monos	1
Myélocytes neutrophiles	23
Myélocytes éosinophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	7
Promyélocytes	3
Plaquettes	170.000

Le malade reçoit alors 17 séances de radiothérapie splénique.

Le 16 juillet 1953, la rate étant revenue à la limite de la palpation et l'hémogramme subnormal, on laisse sortir le malade.

Il revient dans le service du 4 décembre 1953 au 23 janvier 1954 pour hématurie et phénomènes de cystite. L'urologue pense à un cancer de prostate et met le malade au Distilbène.

Retour dans le service le 31 mai 1954 pour asthénie et troubles urinaires persistants : pollakiurie, mictions impérieuses, brûlures en fin de miction. Comme la rate n'est pas augmentée de volume, on se contente d'adjoindre du Cycladiène au Distilbène. Le malade sort le 1^{er} juillet 1954.

Il rentre dans le service le 9 novembre 1954 en raison d'une rechute hématologique. Il reçoit 5 millicuries de radio-phosphore le 13 novembre 1954. La rémission hématologique est alors nette et le malade sort le 29 décembre 1954.

Il revient dans le service le 13 juin 1955 pour anémie. Il reçoit une série de 6 transfusions et quitte le service le 27 juillet 1955.

Il rentre le 7 novembre 1955 à nouveau pour anémie ; on pratique 3 transfusions et le 10 décembre, on laisse sortir le malade avec un état général satisfaisant.

Retour dans le service le 21 avril 1956 pour baisse de l'état général, température importante et algies diffuses, qui sont sans doute de douleurs osseuses.

La numération et formule du 23 avril 1956 est la suivante :

G. R.	3.570.000
Hb	70 %
G. B.	157.000
P. N.	34
Lymphocytes	2
Myéloblastes	44
Métamyélocytes	17
Myélocytes	3
Plaquettes	150.000

On est donc en face d'une poussée myéloblastique terminale. On met le malade à 3 comprimés de 6 M-P par jour. Il reçoit en outre du Cytochrome intra-veineux. Le chiffre des globules blancs diminue alors rapidement. Si bien que le 14 mai 1956, on compte 3.000 leucocytes et une aplaquettose presque totale, ce qui fait arrêter le traitement par la 6 M-P. L'état général s'altère alors rapidement, la fièvre devient hectique, et le malade meurt le 28 mai 1956.

OBSERVATION N° 2

Homme de 50 ans qui entre dans le service le 30 décembre 1959. En août 1954, une asthénie persistante, un amaigrissement important, une baisse de la vision de l'œil gauche avec constitution de cécité l'amènent à consulter. On découvre une leucémie myéloïde. On pratique en 6 semaines 24 séances de radiothérapie splénique. On adjoint à cette thérapeutique un comprimé de Misulban par jour. Grosse amélioration permettant au malade de passer les années 1955 et 1956 sans trouble.

Il rechute en juin 1957. Il reçoit 8 séances de radiothérapie qui amènent la sédation des troubles. Il continue à prendre du Misulban de façon intermittente. L'état général s'améliore alors.

Il va bien jusqu'en décembre 1959. L'état général décline alors et, le 30 décembre 1959, il entre dans le service.

L'examen d'entrée montre :

- Une rate dure atteignant la F.I.G.
- Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigt.
- Quelques ganglions cervicaux et inguinaux un peu gros.

L'hémogramme du 31 décembre 1959 montre :

G. R.	3.050.000
Hb	60 %
G. B.	36.000
P. N.	60
P. B.	5
Lymphocytes	7
Grands Monos	1
Métamyélos	11
Myélo. Neutros	4
Promyélos	7
Myéloblastes	5
Plaquettes	120.000

Le malade est mis à la 6 M-P : 3 comprimés par jour. Il reçoit en outre 40 mg de corticoïdes. L'état général s'améliore alors un peu, la rate diminue légèrement de volume. Mais un hémogramme du 3 février 1960 témoigne d'une leucopénie à 1.600 globules blancs et par prudence on arrête la 6 M-P.

Le 26 février, la leucopénie est en voie de régénération, l'état général n'est pas mauvais et le malade quitte le service.

Il rentre le 25 mars 1960 pour petit syndrome infectieux, hypertrophie ganglionnaire cervicale bilatérale et rate ayant augmenté de volume depuis son précédent séjour.

La numération et formule pratiquée le 28 mars 1960 donne les résultats suivants :

G. R.	5.200.000
G. B.	15.800
P. N.	67
Lymphocytes	3
Moyens monos	4
Grands monos	17
Myélos neutros	3
Métamyélos neutros	6
Plaquettes	350.000

A partir du 30 mars, le malade est alors remis prudemment à 1 C. de 6 M-P. par jour. On pratique une biopsie ganglionnaire. Les ganglions présentent une allure sarcomateuse typique qui fait penser à une leuco-sarcomatose. L'état général décline alors. La température devient rebelle aux antibiotiques. Le 3 mai, on se rend compte que l'affection est au-dessus de toutes ressources thérapeutiques et le malade quitte mourant le service.

OBSERVATION N° 3

Homme de 41 ans, mineur de profession, qui entre dans le service le 13 juillet 1956. Il se plaint uniquement de lombalgies et c'est l'examen systématique d'entrée qui montre une grosse rate descendant jusqu'à l'ombilic. Pas de syndrome hémorragique, pas d'adénopathie.

L'hémogramme montre, le 13 juillet 1956 :

G. R.	4.300.000
Hb.	85 %
G. B.	41.000
P. N.	60
P. E.	2
P. B.	14
Lymphocytes	1
Promyélos	1
Myélos neutros	10
Métamyélos neutros	12

On note la basophylie que le malade gardera durant toute l'évolution de sa maladie.

En 3 semaines, il reçoit 10 séances de radiothérapie splénique. L'état général s'améliore, la rate diminue de volume. Le 31 août, la numération montre 7.500 leucocytes, tandis que la formule s'est normalisée, mise à part une basophylie à 4 %. On laisse partir le malade.

Il rentre le 7 janvier 1957, en raison d'une rechute hématologique. Le malade est mis à 1-4-diméthane-sulfonyl-oxybutane 3 C. par jour. La formule s'étant normalisée, le 5 mars 1957 le malade quitte le service. Il devra continuer à prendre chez lui 1 C. de 1-4-diméthane-sulfonyl-oxybutane.

Il rentre dans le service le 29 août 1957 pour baisse de l'état général. L'examen d'entrée montre une rate atteignant l'ombilic. Par contre, on ne découvre ni ganglion, ni syndrome hémorragiparre.

L'hémogramme du 6 septembre 1957 met en évidence :

G. R.	3.160.000
G. B.	5.300
P. N.	49

P. E.	1
P. B.	8
Lymphocytes	4
Grands Monos	3
Promyélos	5
Myélos neutros	13
Métamyélos neutros	15
Myéloblastes	2
Plaquettes	30.000

Le malade reçoit pendant 10 jours une transfusion quotidienne. En raison des myéloblastes, il est mis ensuite à 3 C. de 6 M-P par jour. On adjoint 40 mg de corticoïdes.

Le 19 septembre 1957, l'état général est excellent. La rate a diminué de volume. Mais une leucopénie à 1.900 G.B. contraint à l'arrêt de la 6 M-P. On continue cependant les corticoïdes. On assiste alors à une certaine régénération médullaire. Le 14 novembre 1957, apparition de troubles glycémiques d'origine thérapeutique (polyurie, glycosurie). Ces troubles cessent à l'arrêt des corticoïdes.

Le malade quitte alors le service le 24 décembre 1957. Et la rémission obtenue ici va durer jusqu'au 23 mai 1958, soit 8 mois. Faisons remarquer au passage que la rémission obtenue par la 6 M-P fut plus longue et de meilleure qualité que celles obtenues précédemment avec les autres thérapeutiques. Et ceci bien que la 6 M-P fut employée en dernier ressort.

Le 23 mai 1958, le malade entre dans le service pour poussée leucoblastique terminale.

OBSERVATION N° 4

Femme de 44 ans qui entre pour la première fois dans le service le 15 juillet 1954, essentiellement pour des douleurs osseuses et un amaigrissement de 2 kg.

L'examen d'entrée met en évidence une splénomégalie qui déborde le rebord costal de 3 travers de doigt. L'hémogramme fait la preuve de la leucémie myéloïde. Elle reçoit 5 millicuries de radiophosphore le 24 juillet 1954 et 5 millicuries le 10 septembre. L'état général s'améliore, les douleurs osseuses s'atténuent, la rate diminue de volume, l'hémogramme se normalise. La malade peut quitter le service le 8 octobre 1954.

Elle revient dans le service le 15 février 1955 pour baisse de l'état général, épistaxis, hémorragies génitales. Les douleurs osseuses ont refait leur apparition. La rate déborde le rebord costal de 4 travers de doigt. La malade est subfébrile.

La numération et formule du 16 février 1955 est la suivante :

G. R.	2.750.000
Hb	40 %
G. B.	56.000
P. N.	14
Lymphocytes	7
Promyélos	1
Métamyélos neutros	1
Cellules leucosiques	77

La malade est donc en pleine poussée leucoblastique terminale. On la met cependant à la 6 M-P, 3 C. pro die. On n'observe aucun résultat clinique et le 12 mars, l'hémogramme demeure inchangé et on laisse sortir la malade. Elle meurt 2 mois plus tard.

OBSERVATION N° 5

Femme de 68 ans qui entre dans le service le 8 avril 1960.

En 1953 on avait découvert une leucémie myéloïde. Elle avait reçu 9 séances de radiothérapie splénique à cette époque. A la suite de quoi elle va bien jusqu'en 1960.

Depuis le début de 1960, elle se plaint : d'asthénie importante, de douleurs dans les deux hypochondres s'accompagnant de nausées et de vomissements, de dyspnée d'effort, de purpura aux membres inférieurs.

L'examen d'entrée, pratiqué le 8 avril 1960, montre :

- une submamité des 2 bases pulmonaires ;
- un foie débordant de 5 travers de doigt le rebord costal ;
- une rate débordant d'un travers de main le rebord costal ;
- pas d'adénopathie.

On observe une température à grandes oscillations, variant au cours de la même journée de 37 à 39°. La V.S. est à 66 %. Les tests hépatiques (Hanger, Mac Lagan, Ducci) sont très positifs.

Le 19 avril 1960 on pratique une péritonéoscopie qui montre sur le foie une infiltration hémopathique se traduisant par de petits nodules blanchâtres. On note l'hypertrophie splénique, mais on ne peut distinguer la couleur de la rate. La malade est mise aux coagulants et aux antibiotiques.

L'hémogramme du 10 mai 1960 est le suivant :

G. R.	3.750.000
Hb	65 %
G. B.	8.600
P. N.	78
P. E.	1

P. B.	4
Lymphocytes	8
Grands monos	3
Promyélos	1
Métamyélos neutros	5
Plaquettes	90.000

On met la malade à la 6 M-P, 3 C. par jour. Le 24 mai, la formule s'est certes normalisée, mais il existe une leucopénie à 2.000 G. B. et une aplaquettose. La malade meurt dans une grande scène hémorragique pouvant évoquer un arrêt mitotique par la 6 M-P.

OBSERVATION N° 6

Femme de 64 ans qui entre pour la première fois dans le service le 24 mars 1952.

On diagnostique une leucémie myéloïde et la malade reçoit 18 séances de radiothérapie splénique.

Le 24 avril 1952, l'état général est bon, l'hémogramme sub-normal ; la malade peut quitter le service.

Retour dans le service le 17 novembre 1952 pour rechute hémato-logique ; elle reçoit 4 prises de 4 millicuries radiophosphore, mais les plaquettes baissent dangereusement et le 27 juillet 1953, on sursoit à ce traitement et on laisse sortir la malade.

Elle rentre dans le service le 4 janvier 1954 pour rechute héma-tologique, elle reçoit 2 doses de 4 millicuries de P. 32 et une dose de 2 millicuries. Quitte le service le 6 mars 1954.

Elle revient dans le service le 9 juin 1954 pour rechute hémato-logique, mais aussi clinique cette fois, puisque la rate déborde le rebord costal de 4 travers de doigt. On pratique 20 séances de radiothérapie splénique et la malade sort le 28 juillet 1954.

Rechute le 3 novembre 1954, reçoit 5 millicuries de P. 32, le 19 novembre, et le 15 décembre 1954 elle sort avec un état général et un hémogramme à peu près satisfaisants.

Rentre dans le service le 30 mars 1955 pour rechute hémato-logique. Elle reçoit d'abord 14 séances de radiothérapie splénique, malgré cela, le 6 juin 1955, l'hémogramme n'est pas parfaitement normal, comme en témoigne le tableau ci-après :

G. R.	3.170.000
Hb.	80 %
G. B.	11.900
P. N.	73
P. E.	2
P. B.	1
Grands monos	9
Lymphocytes	13
Myélos neutros	2

Le juin 1955, la malade est mise à la 6 M-P, 3 C. par jour.

Le 27 juillet 1955, l'hémogramme est normal et on laisse sortir la malade. Mais il est impossible de dire dans ce cas particulier quelle a été l'action de la 6 M-P, puisque la formule était sub-normale ainsi que la numération avant l'emploi de cette médication.

Enfin la malade revient dans le service le 24 octobre 1955 pour poussée myéloblastique terminale. Elle quitte le service mourante le 3 novembre 1955.

OBSERVATION N° 7

Femme de 41 ans qui entre dans le service le 24 mars 1959.

Leucémie myéloïde diagnostiquée en mars 1956 et traitée à Lyon par de la radiothérapie splénique.

Rechute en décembre 1956. Nouvelle série de rayons à Lyon. Puis rentre chez elle et fait pratiquer des séances de radiothérapie à Saint-Etienne.

Perdue de vue jusqu'au 21 mars 1959. A cette date, elle fait une hémorragie et le 24 mars, rentre dans le service.

L'examen montre un gros foie débordant le rebord costal de 3 travers de doigt, une rate dure, descendant au-dessous de l'ombilic, et des ulcérations torpides de la langue.

La V.S. est à 35 %, la température autour de 38°.

L'examen hématologique du 25 mars 1959 est le suivant :

G. R.	3.800.000
G. B.	72.600
P. N.	66
Lymphocytes	4
Promyélos	2
Myélos neutros	17
Métamyélos neutros	11
Plaquettes	30.000

Il faut noter que la malade supporte très mal les transfusions et qu'elle aurait fait un ictère transfusionnel en 1956 à Lyon. Elle est mise à 6 M-P, 3 C. pro die, à laquelle on adjoint corticoïdes, 50 mg et antibiotiques.

Les résultats sont très mauvais. L'état général médiocre avec teint cireux. Il existe des lésions bucco-labiales et, le 14 avril, aplaquetose.

On n'a même plus la ressource des transfusions qui sont très mal supportées par la malade qui quitte le service mourante le 17 avril 1959.

Malades compensés

OBSERVATION N° 8

Femme de 36 ans qui entre pour la première fois dans le service le 15 septembre 1954.

Rien de remarquable dans ses antécédents.

En 1950, névralgie sciatique droite, ou du moins affection baptisée comme telle.

L'histoire actuelle débute en février 1954. Depuis cette époque, la malade présente une asthénie persistante et des troubles digestifs tels que : anorexie, langue saburrale, vomissements le matin à jeun. Puis la malade présente des douleurs à droite de l'abdomen à irradiation lombaire. Elle est d'abord traitée pour insuffisance hépatique, puis, devant la persistance des douleurs, appendicectomisée le 3 juillet 1954. Elle présente alors une pyrexie du 3 au 16 juillet 1954. Cette pyrexie s'atténue et la malade peut quitter la clinique.

Elle présente un fébricule vespéral à 38°, une asthénie croissante, des douleurs dans la F.I.D. une demi-heure après les repas. C'est alors que son médecin traitant découvre une splénomégalie et la fait entrer dans le service le 15 septembre 1954.

L'examen d'entrée montre essentiellement une splénomégalie débordant le rebord costal de 2 travers de main, ferme, non douloureuse. Il n'y a pas de ganglion, pas de phénomène hémorragiparre, pas de douleurs osseuses. Cependant les douleurs de la fosse iliaque droite sont sans doute des douleurs ostéosclérotiques de l'aile iliaque droite.

Il existe une légère pyrexie à 38° le soir. Ni sucre ni albumine dans les urines. La V.S. est à 40 %.

L'hémogramme du 15 septembre 1954 montre :

G. R.	3.530.000
Hb.	75 %
G. B.	154.000
P. N.	50
Moyens monos	1
Myéloblastes	5
Promyélocytes	15
Myélos neutros	14
Métamyélos neutros	15
Plaquettes (29-9-54)	290.000

La malade reçoit alors 3 doses de 5 millicuries de P 32.

Le 27 novembre, on juge des résultats qui sont dissociés :

- Etat général meilleur.
- Température un peu moins élevée.
- Reprise de l'appétit.
- Rate toujours aussi volumineuse, mais aux limites moins récesses.

L'hémogramme du 25 octobre 1954 est le suivant :

G. R.	3.920.000
G. B.	92.000
P. N.	65
P. E.	3
P. B.	4
Lymphocytes	3
Myéloblastes	3
Promyélocytes	3
Myélocytes	15
Métamyélos	4
Plaquettes	300.000

Donc les résultats de P 32 sont assez incomplets. Le 8 novembre, devant la remontée des leucocytes à 105.000, une rate qui ne diminue pas de volume et un fébricule qui persiste, on commence une série de 8 séances de radiothérapie splénique.

Les résultats immédiats sont bons. Le 17 novembre, la rate ne dépasse pas l'ombilic, la température se normalise, l'hémogramme montre :

G. R.	3.250.000
G. B.	12.900
P. N.	93
P. B.	2
Moyens monos	3
Myélos neutros	2
Plaquettes	280.000

Malgré le chiffre un peu bas des hématies, la malade quitte le service.

La malade est revue à la consultation du service le 27 mai 1955. Ses forces sont normales, l'appétit est bon, elle garde un peu de température. Elle souffre de douleurs dans les jambes, baptisées « rhumatismes ». Le pôle inférieur de la rate est perçu. On ne trouve ni foie, ni ganglion à l'examen clinique. Mais il existe une échute hématologique comme en témoigne l'hémogramme du 6 mai 1955 :

G. R.	5.170.000
G. B.	58.200
P. N.	73

P. B.	2
Myélos	31
Métamyélos neutros	2
Plaquettes	195.000

La malade est alors mise à la 6 M-P à raison de 3 C. par jour. L'état général s'améliore alors, la rate diminue de volume. Tout va bien jusqu'en avril 1957. Le malade jouit donc d'une rémission de très bonne qualité pendant 2 ans.

Notons en passant que la malade a pris, durant ces 2 ans, 3 C. de 6 M-P tous les jours.

En avril 1957, la malade se sent fatiguée, grippée, avec une température à 39°. Elle vomit tout ce qu'elle prend et un hémogramme du 3 mai 1957 montre :

G. R.	4.280.000
G. B.	2.200
P. N.	65
P. E.	1
Lymphocytes	25
Grands monos	9

Devant la chute des leucocytes, on décide d'arrêter la 6 M-P à la date du 3 mai 1957. Le résultat, si l'on peut dire, ne se fait pas attendre et le 14 juin, soit 1 mois et 10 jours après l'arrêt de la 6 M-P, on note une ascension considérable des leucocytes comme le montre l'hémogramme suivant (14-6-57) :

G. R.	4.460.000
G. B.	68.000
P. N.	76
P. E.	2
P. B.	2
Lymphocytes	5
Grands monos	2
Myélos neutres	4
Métamyélos neutros	7
Myéloblastes	2
Plaquettes	220.000

La malade est alors mise à la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane (16-6-57). Le 20 septembre 1957, la malade va bien cliniquement, il n'y a pas de phénomène hémorragique, l'hémogramme est satisfaisant. On arrête alors la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane et la malade quitte le service.

La malade va bien jusqu'en mars 1958. A ce moment l'état général est bon, il n'y a pas de phénomène hémorragique, mais la rate a un peu augmenté de volume : elle déborde le rebord costal d'un travers de doigt, molle. Dans le même sens, l'hémogramme montre, le 6 mars 1958 :

G. R.	4.260.000
G. B.	57.800
P. N.	81
P. E.	2
Moyens monos	4
Grands monos	2
Myélos neutros	4
Métamyélos neutros	7
Plaquettes	150.000

La malade est alors remise prudemment à la 6 M-P, 2 C. pro die à partir de cette date (7-3-58). Pendant quelque temps on note une certaine lassitude, une V.S. à 15 %, des douleurs articulaires. En avril, tous ces petits troubles fonctionnels s'atténuent et le 16 mai 1958, tandis que la V.S. est à 5 % et que la rate est à peine perçue, la numération formule est la suivante :

G. R.	4.600.000
G. B.	5.700
P. N.	86
P. B.	2
Moyens monos	9
Grands monos	3
Plaquettes	400.000

La malade entre alors dans une période qu'on peut qualifier de bonne et qui va durer jusqu'en juillet 1960 (soit plus de 2 ans). Elle prend toujours régulièrement 2 C. de 6 M-P par jour. L'hémo-gramme est subnormal. Au point de vue fonctionnel, elle se plaint seulement d'une certaine douleur dans la jambe droite. Par contre, pendant toute cette période, elle mène une vie absolument normale.

En juillet 1960, les douleurs de la jambe droite s'accroissent et elle rentre dans le service le 9 juillet 1960. Des radios simples permettaient de soupçonner une lacune intercondilienne fémorale. Les tomographies permettent de confirmer ce diagnostic. Le 25 juillet, on note une leucopénie à 1.800 G. B. et on est ainsi contraint d'arrêter la 6 M-P. Le 30 juillet, les radiologues commencent les séances de radiothérapie locale sur le fémur droit (8 séances). Mais on a bien l'impression d'être en présence d'une poussée aiguë terminale, comme en témoigne d'ailleurs l'hémo-gramme du 5 août 1960, qui sera le dernier et qui montre 44 % de leucoblastes pour 9.300 leucocytes. La malade est alors mise aux antalgiques et quitte le service mourante le 13 août 1960.

OBSERVATION N° 9

Femme de 61 ans qui entre dans le service le 19 octobre 1959.

L'histoire débute à Pâques 1959. Grosse angine qui cède en 48 heures, mais laisse asthénie, anorexie et pâleur.

En juin, épisode vertigineux intense qui dure 3 à 4 heures.

Tout rentre à peu près dans l'ordre. De juin à août elle grossit même de 2 kg. Mais asthénie et anorexie persistent. Fin août, nouvel épisode vertigineux. Son médecin trouve une grosse rate et fait pratiquer un hémogramme le 5 septembre 1959 qui montre :

G. R.	3.700.000
Hb.	80 %
G. B.	206.000
P. N.	44
P. E.	1
P. B.	2
Lymphocytes	5
Grands monos	5
Promyélos	2
Myélocytes	10
Métamyélos	25
Myéloblastes	6

Le Docteur Muller, appelé en consultation, conseille 3 C. pro die de 6 M-P. Son médecin traitant l'envoie cependant dans le service du Docteur Muller le 19-10-59 pour pratiquer quelques transfusions en raison d'une anémie.

L'examen d'entrée ne montre pas d'adénopathie, mais une hépatomégalie et une splénomégalie débordant le rebord costal de 3 travers de doigt. La V.S. est à 25 %, la température subfébrile. L'hémogramme du 20 octobre 1959 est le suivant :

G. R.	3.400.000
G. B.	2.200

Devant cette leucopénie on arrête la 6 M-P le 20 octobre et on pratique une série de 4 transfusions.

Le chiffre des leucocytes remonte alors à 6.500 ; on reprend alors prudemment la 6 M-P, 1 C. pro die à partir du 29 octobre. L'hémogramme du 4 novembre montrant 11.400 G. B., on passe à 2 C. par jour. La rate a un peu diminué de volume et la malade quitte le service le 6 novembre. Depuis sa sortie du service et jusqu'à ce jour, le résultat obtenu est excellent. La malade vit chez elle, mène une vie entièrement normale sous la surveillance de son médecin traitant. Elle ne présente aucune lassitude, a un aspect normal et n'accuse aucun phénomène pathologique.

Revue à 2 reprises par le Docteur Muller, le 7 mars 1960 et le

28 novembre 1960. La rate dépassait de 2 travers de doigt le rebord costal le 7 mars 1960. Le pôle inférieur de l'organe était à peine perçu le 28 novembre 1960. Durant toute cette période et jusqu'à l'heure actuelle, la malade a pris régulièrement du Purinéthol, 2 C. pro die, de la sortie du service au 7 mars 1960, 3 C. pro die du 7 mars au 26 juillet 1960, 2 C. pro die du 26 juillet au 28 novembre 1960 et 3 C. pro die depuis le 28 novembre. On a remonté les doses, soit parce que le 7 mars la rate avait été trouvée notable, soit en raison du chiffre très élevé de plaquettes, qui avait atteint le chiffre record de 1.600.000 le 3 mars 1960, donnant là une véritable thrombocythémie associée. Depuis sa sortie du service, la malade a toujours présenté des hémogrammes pratiquement normaux, mis à part l'hyperplaquettose. Le dernier hémogramme que nous ayons est en date du 14 mars 1961 ; il est le suivant :

G. R.	4.200.000
G. B.	5.200
P. N.	71
P. E.	5
P. B.	1
Lymphocytes	17
Moyens monos	4
Grands monos	2
Plaquettes	850.000

OBSERVATION N° 10

Femme de 38 ans vue pour la première fois le 5 novembre 1960 Vomissements très anciens, mais accentués depuis juillet 1960. Gros amaigrissement depuis cette date.

L'examen montre une rate débordant le rebord costal de 2 travers de doigt, peu dure. Etat général satisfaisant. Examen clinique négatif par ailleurs.

L'hémogramme du 28 octobre 1960 montrait :

G. R.	4.100.000
G. B.	98.000
P. N.	60
P. B.	1
P. E.	1
Lymphocytes	3
Monocytes	1
Promyélos	3
Myélos neutros	12
Métamyélos neutros	15
Myéloblastes	4
Plaquettes	300.000

La malade est mise aussitôt à la 6 M-P, 3 C. pro die. Le 1^{er} décembre 1960 : amélioration des digestions, reprise de l'appétit, persistance de l'asthénie. L'hémogramme de cette date est normal et montre 2.900 globules blancs avec une formule normale. Devant la chute rapide des leucocytes, on diminue la 6 M-P à 2 C. par jour.

Le 7 janvier 1961, bonne digestion, quelques nausées, reprise des forces. La rate n'est plus perçue cliniquement.

Mais le 16 février 1961, la numération montre 13.200 leucocytes, une formule normale et une V.S. à 3 %. On met alors la malade à 3 C. de 6 M-P par jour.

Depuis, la malade va bien, mène une vie absolument normale, mais n'a toutefois pas encore repris son travail. Le dernier hémogramme que nous ayons date du 24 mars 1961 et il est le suivant :

G. F.	4.800.000
G. B.	9.200
P. N.	83
P. B.	2
P. E.	1
Lymphocytes	10
Monocytes	4
Plaquettes	250.000

OBSERVATION N° 11

Femme de 30 ans qui entre dans le service le 9 novembre 1960. Dans ses antécédents on découvre des angines rouges fréquentes et une crise typique de R.A.A. traitée par les hormones. Pas d'atteinte cardiaque, semble-t-il, pas de récédive.

L'histoire actuelle débute en juillet 1960 : baisse progressive de l'état général avec pâleur, anorexie et amaigrissement de 12 kg, apparition de vertiges et de céphalées.

Fin septembre, apparition de dysphagie avec angine érythémateuse, baisse de l'état général, adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche. Voit son médecin pour la première fois le 7 novembre 1960 seulement. Elle vomit, a des céphalées à gauche et un scotome central du même côté. Son médecin découvre une splénomégalie et l'envoie.

L'examen d'entrée montre une splénomégalie dure débordant jusqu'à la F.I.G. Adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche. Taches purpuriques sur le thorax et les quatre membres.

Température à 37°5, V.S. à 40 %, ni sucre ni albumine dans les urines. Numération formule du 10 novembre 1960 :

G. R.	2.700.000
G. B.	530.000
Grands monos	1

Métamyélos	15
P. N.	35
Myélos neutros	33
Promyélos	12
Myéloblastes	4
Plaquettes	130.000

Elle reçoit une série de 6 transfusions et est mise à la 6 M-P 3 C. pro die.

Le 26 novembre, on a l'impression que le traitement par la 6 M-P commence à mordre sur cette leucémie, où l'importance de la leucocytose et le volume de la rate étaient considérables. L'état général est bon et le 8 décembre 1960, il y a encore 116.000 G.B. à la numération. Comme l'état général n'est pas mauvais, la malade quitte le service avec une ordonnance de 3 C. de 6 M-P par jour.

Elle revient le 21 mars 1961. Dans l'intervalle, elle a continué à prendre régulièrement sa 6 M-P. Mais le chiffre des G. B. remonte et c'est ce qui détermine son entrée dans le service. La V.S. est à 25 %, la température à 38°, la rate déborde le rebord costal de 2 travers de doigt. On note une tuméfaction fessière gauche avec collection liquidienne certaine. Douleur à type de sciatique gauche.

L'hémogramme du 27 mars 1961 montre :

G. R.	4.360.000
G. B.	151.000
P. N.	25
Lympho.	11
Promyélos	2
Monocytes	10
Myéloblastes	53

La malade continue à recevoir 3 C. de C M-P par jour. Durant ce court séjour on assiste à une régression rapide de la collection fessière, ceci sans incision ni antibiotiques, ce qui fait admettre un hématome et non un abcès. Le médullogramme montre un envahissement considérable des cellules souches (60 % de myéloblastes). L'état général de la malade, qui s'était un peu amélioré, s'aggrave brusquement dans la soirée du 27 mars, avec apparition de douleurs abdominales importantes. Mort au début de la matinée du 28 mars dans une scène de collapsus. L'ensemble a fait penser à une complication aiguë : soit infarctus mésentérique, soit hémorragie intra-péritonéale.

OBSERVATION N° 12

Femme de 53 ans qui entre dans le service le 26 janvier 1957. Depuis juillet 1956, baisse de l'appétit et amaigrissement progressif.

Le 19 janvier apparaît une douleur intolérable dans l'hypochondre gauche, nécessitant l'admission d'urgence de la malade en clinique. C'est l'examen d'entrée pratiqué à la clinique qui fait le diagnostic.

L'examen clinique pratiqué à l'entrée le 26 janvier 1957 montre une rate débordant de 3 travers le rebord costal. Ni adénopathie, ni hépato-splénomégalie, pas de syndrome hémorragique. Souffle systolique en écharpe.

Température subfébrile, V.S. à 40 %, ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'hémogramme du 26 janvier montre :

G. R.	4.300.000
G. B.	157.000
P. N.	62
P. E.	2
Monocytes	9
Métamyélos neutros	10
Myélos neutros	15
Myéloblastes	2

La malade reçoit 16 séances de radiothérapie splénique. Le 4 mars 1957, l'état général est bon, la température s'est stabilisée, l'hémogramme s'est normalisé, la rate a diminué de volume des 3/4, la V.S. est à 15 % et on laisse sortir la malade.

En novembre 1957, la malade fait une poussée grippale et son hémogramme du 19 novembre 1957 montre :

G. R.	4.400.000
G. B.	50.000
P. N.	52
P. E.	3
Monocytes	34
Métamyélos neutros	3
Myélos neutros	5
Promyélos	3

Cet hémogramme était vu à la consultation. On fait une ordonnance à la malade de 3 C. par jour de 6 M-P. Elle rentre cependant dans le service le 16 décembre 1957, car elle présente une température à 40° le soir. Comme elle présentait une anémie à 1.900.000 hématies, on pratique quelques transfusions. Le 19 décembre, on adjoint au Purinéthol 30 mg de corticoïdes, ce qui a pour effet de normaliser la température.

Le 26 décembre, le chiffre des leucocytes étant descendu à 2.700, on diminue la 6 M-P à 2 C. pro die. La malade quitte le service le 11 janvier 1958.

Elle rentre le 3 février 1958, en pleine rechute. On perçoit seulement le pôle inférieur de la rate. Mais la V.S. est à 60 % et la température atteint 40°. La numération formule du 3 février 1958 montre :

G. R.	3.820.000
G. B.	26.600
P. N.	52
P. B.	4
Monocytes	28
Métmyélos	8
Myélos	5
Promyélos	2
Myéloblastes	1

La malade est mise à la 6 M-P, 3 C. et corticoïdes, 10 mg. On pratique en outre quelques transfusions. Bientôt le chiffre des leucocytes s'effondre à 1.500. On arrête la 6 M-P le 28 février 1958. La température dépasse 40 °et la malade quitte le service mourante le 8 mars 1958.

OBSERVATION N° 13

Femme de 40 ans qui, avant d'être hospitalisée, est suivie à la consultation à partir du 29 mai 1959.

En octobre 1957, découverte d'une leucémie myéloïde. Traitée par de la radiothérapie splénique et des transfusions à Lyon. Secondairement, mise au 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane pendant 3 mois.

A partir de mai 1959, la malade est donc suivie à la consultation. On voit augmenter progressivement le volume de la rate, ainsi que le chiffre des leucocytes à la numération.

Si bien que le 11 septembre 1959, la rate déborde de 3 travers de doigt et la numération formule est la suivante :

G. R.	4.700.000
G. B.	36.000
P. N.	60
P. E.	3
Lymphocytes	19
Grands monos	6
Myélos neutros	8
Métamyélos neutros	4
Plaquettes	480.000

La malade est mise alors à la 6 M-P 3 C. pro die.

A partir de cette date et jusqu'en mars 1960, l'état général est bon et les hémogrammes normaux, mise à part une légère anémie.

Mais le 11 mars 1960, alors que la malade entre dans le service avec un très mauvais état général et très asthénique, l'hémogramme montre : 2.000.000 d'hématies, 200 leucocytes et 30.000 plaquettes. On arrête la 6 M-P, on donne des corticoïdes et on pratique une série de 8 transfusions. L'état général s'améliore rapidement et la malade peut quitter le service le 29 mars 1960 avec un hémogramme pratiquement normal.

La malade est alors vue périodiquement à la consultation. Le 13 avril 1960, l'hémogramme est le suivant :

G. R.	4.800.000
G. B.	60.000
P. N.	53
Lymphocytes	4
Monocytes	3
Myélos neutros	22
Métamyélos neutros	18
Plaquettes	450.000

On commence à donner prudemment 2 C. de 6 M-P par jour. Puis, le 27 avril 1960, le chiffre des leucocytes continue à monter, on donne 3 C. de 6 M-P.

Le 18 mai 1960, le chiffre des leucocytes tombant à 10.000, on repasse à 2 C. de 6 M-P et le 25 mai, on arrête la 6 M-P devant une leucopénie à 2.500 G. B.

Cependant, le 2 juin 1960, la malade rentre dans le service pour recevoir quelques transfusions, car il existe une anémie à 3.000.000 de G.R. La rate est perçue à la limite. Souffle systolique. Ni adénopathie, ni syndrome hémorragique. Quelques douleurs osseuses.

V.S. : 60 %, température à 40°.

On pratique 3 transfusions et la malade est mise aux antibiotiques et aux corticoïdes.

Du 7 au 14 juin 1960, la malade a des rectorragies. La rectoscopie montre une anite importante.

Le 15 juin, le chiffre des leucocytes remonte à 18.900 et on reprend la 6 M-P à 3 C. pro die. Le 1^{er} juillet la malade quitte le service.

Elle rentre le 17 août 1960 pour foyer congestif pulmonaire. L'examen d'entrée montre une importante lésion péri-buccale. La rate déborde de 2 travers de doigt.

Albuminurie, température à 39°, V.S. à 55 %.

On pourrait penser à une évolution aiguë terminale ou à un syndrome d'arrêt mitotique.

En fait, l'hémogramme du 22 août 1960 est le suivant :

G. R.	4.750.000
G. B.	5.200
P. N.	91

P. E.	1
Lymphocytes	4
Grands monos	1
Métamyélos neutros	3
Plaquettes	350.000

La malade continue donc à recevoir 3 C. par jour de 6 M-P et des corticoïdes, mais le 9 septembre 1960, tandis qu'une fièvre importante apparaît, l'hémogramme révèle une chute brutale des leucocytes à 800. Cependant, fait inhabituel, les plaquettes sont à 310.000 et les hématies à 3.830.000 On arrête alors la 6 M-P, la malade est laissée aux corticoïdes et aux antibiotiques. Elle quitte le service le 4 octobre 1960 en très mauvais état.

OBSERVATION N° 14

Femme de 32 ans qui entre dans le service le 6 octobre 1953. Dans ses antécédents on note une angine diphtérique à l'âge de 18 ans. Chose plus intéressante, la malade avait été appendicectomisée en 1949. Or à l'intervention on avait découvert une adénopathie intrapéritonéale et à ce moment-là on avait pratiqué de la radiothérapie. Depuis son intervention, la malade maigrit et est asthénique. En juin 1953, son médecin découvre par hasard une splénomégalie. Il demande alors une numération formule qui confirme le diagnostic de leucémie myéloïde. La malade refuse alors l'hospitalisation et ne s'y résoud que 4 mois plus tard.

Elle arrive donc dans le service le 6 octobre 1953. L'examen clinique d'entrée ne montre rien d'autre qu'une splénomégalie descendant jusqu'à l'ombilic. Il n'y a en particulier ni adénopathie, ni syndrome hémorragiparre. Elle se plaint par contre de douleurs osseuses depuis 1 an. Température à 37°, V. S. 5 %.

L'hémogramme du 6 octobre 1953 montre 83.000 globules blancs, avec 14 % de cellules jeunes myélocitaires. Le lendemain, on pratique une ponction sternale qui confirme le diagnostic de leucémie myéloïde.

La malade reçoit alors 17 séances de radiothérapie splénique. Son état général s'améliore, la rate n'est plus qu'à la limite de la perception et le 29 octobre 1953, la malade quitte le service avec un hémogramme normal.

Elle revient dans le service le 29 septembre 1955 pour céphalées généralisées, frissons, douleurs à l'hypochondre droit et température à 40°. La V.S. est à 20 %.

L'examen d'entrée découvre une splénomégalie douloureuse descendant jusqu'à 3 travers de doigt au-dessus du pubis. Le foie, un peu douloureux, déborde de 2 travers de doigt le rebord costal. Pas d'adénopathie. L'hémogramme du 23 septembre 1955 était le suivant :

G. R.	2.240.000
G. B.	145.000
P. N.	66
P. E.	1
P. B.	4
Lymphocytes	3
Promyélocytes	6
Myélocytes neutros	11
Métamyélocytes neutros	6
Myéloblastes	3
Plaquettes	120.000

On met alors la malade à 2 C. de 6 M-P. En même temps elle reçoit 10 séances de radiothérapie splénique. Le 10 octobre, on juge des résultats : l'état général n'est pas mauvais, mais la température reste subfébrile, la rate a nettement diminué de volume, elle s'est ramollie et elle n'est plus douloureuse.

Le 14 octobre 1955, l'hémogramme est le suivant :

G. R.	3.600.000
G. B.	6.600
P. N.	90
P. E.	1
P. B.	1
Grands monos	6
Lymphocytes	2
Plaquettes	120.000

La malade quitte le service le 17 octobre 1955. Elle continue à prendre chez elle 3 C. par jour de 6 M-P. Elle n'est plus revue dans le service jusqu'au 31 août 1956, date à laquelle elle est revue à la consultation. A cette date, l'hémogramme montre : 6.900 G.B. et comme cellules myélocytaires un seul et unique myélocyte neutrophile. Elle accouche le 15 octobre 1956. Accouchement normal. L'examen du placenta ne montre rien d'anormal et en particulier il n'y a pas de cellule d'aspect myéloïde.

Le 18 octobre 1956 on remplace de façon peut-être intempestive la 6 M-P par le 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. Va bien pendant quelque temps. Mais le chiffre des leucocytes décroît dangereusement à partir d'avril 1957.

Le 28 mai 1957, 1.900 G.B. et aplaquettose.

OBSERVATION N° 15

Homme de 35 ans qui entre dans le service le 11 juin 1958. On ne retrouve rien dans ses antécédents. Depuis le début de l'année 1958, le malade est asthénique, il a maigri de 8 kg. Début avril. il ressent des douleurs épigastriques sans horaire à type de

crampes. Ces douleurs cèdent spontanément au bout d'un mois et les radios de l'estomac pratiquées sont négatives.

Une numération-formule pratiquée en ville le 15 mai 1958 montre :

G. R.	1.970.000
G. B.	200.000
P. N.	54
P. E.	6
P. B.	4
Lymphocytes	1
Promyélos	7
Myéloblastes	2
Myélos neutros	19
Métamyélos neutros	7
Plaquettes	100.000

L'examen d'entrée montre une grosse rate atteignant l'ombilic, molle ; il n'y a pas d'ascite ni d'œdème, le malade n'a pas saigné.

L'examen découvre 1 ou 2 ganglions sous-claviculaires droits un peu volumineux. Un médulogramme confirme le diagnostic de leucémie myéloïde. On note en outre depuis quelques jours une baisse de vision de l'œil gauche qui peut faire discuter soit une rétinite leucémique, soit une baisse de la vision en rapport avec l'anémie.

Le malade reçoit d'abord une série de 4 transfusions, puis, le 26 juin, il est mis au 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane et aux corticoïdes.

Mais le chiffre des G.B. continue à osciller entre 200.000 et 300.000 et la formule ne s'améliore pas. On décide de mettre le malade à la 6 M-P, 3 C. pro die et aux corticoïdes, 30 mg.

Le chiffre des G.B. diminue alors un peu et on laisse partir le malade chez lui le 15 juillet 1958.

Le malade est alors suivi régulièrement à la consultation, le 8 août, on compte 37.600 leucocytes. Cependant, et c'est là un fait à signaler, la formule chez ce malade n'est jamais revenue à la normale et il y a toujours eu dans le sang quelques cellules myélocytaires.

Le 3 octobre 1958, il n'y a plus que 24.000 leucocytes. Le 9 avril 1959, le chiffre des G.B. était tombé à 5.800. On décide alors de diminuer la dose de 6 M-P et de lui donner seulement 2 C. par jour. Mais le 8 mai 1959, soit moins d'un mois plus tard, on comptait 164.000 G.B. à la numération. On s'empresse de remettre le malade à 3 C. de 6 M-P et le 10 septembre 1959, le chiffre des leucocytes était retombé à 17.400. Il va très bien et mène une vie parfaitement normale, jusqu'au 3 novembre 1960, continuant à prendre ses 3 C. de 6 M-P.

A partir du 3 novembre 1960, il voit le chiffre de ses globules blancs remonter progressivement pour arriver à 135.000 le 20 mars 1961. La rate qui avait disparu réapparaît. On conseille alors au malade une nouvelle hospitalisation pour instaurer un traitement plus énergique.

OBSERVATION N° 16

Homme de 62 ans qui entre dans le service le 15 septembre 1958. Campagne d'Orient en 1914, contracte la dysenterie amibienne. Depuis, va à la selle d'une façon permanente 3 ou 4 fois par jour. Terrain rhumatisant ancien. Des clichés de colonne de 1941 montrent déjà des ostéophytes. Traité depuis longtemps par de la radiothérapie pour des douleurs lombaires et cervicales.

Le 5 septembre 1958, son médecin lui découvre un gros foie, une grosse rate et l'envoie dans le service.

Le malade, qui par ailleurs est un éthylique à 2 litres par jour, n'est pas asthénique et présente une ecchymose sous-cutanée importante.

L'examen d'entrée montre un foie débordant de 4 travers de doigt, une rate dure qui atteint l'ombilic, un discret œdème malléolaire.

La numération-formule du 15 septembre 1958 montre :

G. R.	5.080.000
G. B.	270.000
P. N.	45
P. E.	1
P. B.	4
Lymphocytes	2
Grands monos	2
Myéloblastes	6
Promyélocytes	4
Myélos neutros	22
Métamyélos neutros	14

Une ponction sternale confirme le diagnostic de leucémie myéloïde.

Le malade est mis le 20 septembre 1958 à la 6 M-P, 3 C. pro die et le 4 octobre, on adjoint 20 mg de corticoïde.

Le 14 novembre, l'état général est bon, la rate a un peu diminué de volume et la numération ne montre plus que 7.300 G.B., avec 7 % de cellules myélocytaires à la formule. On décide alors de laisser sortir le malade, qui devra continuer chez lui son traitement (6 M-P, 3 C. pro die et corticoïdes 20 mg).

Le malade rentre dans le service le 26 décembre 1958 pour une température persistant depuis une semaine à 37° le matin et

40° le soir. Il est mis aux antibiotiques. Des lésions péri-buccales apparaissent à type d'ulcérations torpides. Malgré les antibiotiques, la température persiste et le malade quitte le service mourant le 12 janvier 1959.

OBSERVATION N° 17

Homme de 55 ans qui entre dans le service le 21 octobre 1955.

Depuis 5 ans ce malade était suivi médicalement pour une certaine anorexie, un amaigrissement progressif de 10 kg et une dyspnée vespérale. En janvier 1955 on découvre une splénomégalie importante et 300.000 G.B. à la numération. Il subit 12 séances de radiothérapie splénique. Chez lui, de façon ambulatoire, il a un traitement de rayons à raison de 3 séances par semaine pendant 2 mois 1/2. Puis il peut reprendre son travail.

L'examen clinique à son entrée dans le service, le 21 octobre 1955, montre :

- une rate énorme qui descend jusqu'à la symphise pubienne ;
- un foie débordant de 4 travers de doigt ;
- quelques ganglions inguinaux ;
- douleurs à la pression de la fourchette sternale ;
- quelques signes de bronchite diffuse.

La numération-formule du 21 octobre 1955 montre :

G. F.	3.500.000
G. B.	462.000
P. N.	57
Métamyélos neutros	5
Myélos neutros	36
Promyélocytes	1
Myéloblastes	1
Plaquettes	260.000

On met le malade à la 6 M-P, 3 C. par jour, à partir du 22 octobre 1955. Le 31 octobre, le chiffre des G.B. étant encore de 274.000, on adjoint pendant 10 jours 3 C. de 1-4 diméthane sulfonyl-oxybutane. Mais le 17 novembre 1955, le chiffre de leucocytes étant tombé à 2.500 et les plaquettes à 30.000, on arrête la 6 M-P et on pratique une série de 6 transfusions. La rate a diminué des 2/3. Le 3 décembre 1955, l'état général n'étant pas mauvais et l'héogramme subnormal, on laisse partir le malade avec une ordonnance de 3 C. de 1-4 diméthane sulfonyl-oxybutane. On sait qu'il est mort quelques semaines plus tard.

OBSERVATION N° 18

Homme de 51 ans qui entre dans le service pour la première fois le 17 janvier 1957.

Depuis 2 ans, le malade souffre tous les 15 jours environ de coliques abdominales qui se terminent par une série de 5 à 6 selles diarrhéiques. Jamais de glaires ni de sang dans les selles.

Mais ce qui détermine son entrée dans le service, c'est la découverte d'une splénomégalie au cours d'un examen systématique.

L'examen d'entrée découvre :

- un foie débordant de 4 travers de doigt ;
 - une rate de consistance assez ferme qui descend jusqu'à l'ombilic ;
 - quelques petits ganglions inguinaux.
- La V.S. est à 10 %, la température normale.

L'hémogramme du 17 janvier 1957 montre :

G. R.	5.360.000
G. B.	17.700
P. N.	56
P. B.	2
Lymphocytes	12
Grands monos	28
Myélos neutros	1
Métamyélos neutros	1
Plaquettes	258.000

Le malade est mis au 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane (3 C. par jour). Le 7 mars 1957, la température est normale, on a l'impression que la rate a diminué un peu de volume, l'hémogramme montre 8.900 G.B. avec 8 % de cellules myélocytaires à la formule. On laisse sortir le malade avec une ordonnance de 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane, 3 C. par jour.

Le malade est revu à la consultation le 22 mars 1957 : l'hémogramme est normal, la rate est à la limite de la perception ; on arrête tout traitement.

En janvier 1958, il présente une baisse brutale de l'acuité visuelle de l'œil gauche. Les spécialistes pensent à une lésion dégénérative au vitré et le traitent dans ce sens (nicyl, placenta).

Il rentre dans le service le 4 avril 1958 pour douleurs violentes du pied droit. A l'examen, les orteils sont violacés, œdémateux, couverts de sueur. Les oscillations sont normales. La température est à 37°, la V.S. à 3 %. L'hémogramme ne révèle aucune anomalie, les G.B. sont à 7.300. Cependant, on note une augmentation légère du volume du foie. Une ponction biopsie pratiquée montre qu'il n'y a pas d'infiltration myélocytaire de cet organe. Le malade quitte le service le 3 mai 1958.

Retour dans le service le 7 novembre 1960, essentiellement pour augmentation du volume de la rate, qui déborde le rebord costal de 4 travers de doigt. Ni adénopathie, ni syndrome hémorragique. La température est normale, la V.S. à 35 %.

L'hémogramme du 8 novembre 1960 est le suivant :

G. R.	4.270.000
G. B.	7.900
P. N.	57
P. B.	2
P. E.	2
Lymphocytes	10
Monocytes	19
Myélos neutros	4
Métamyélos neutros	6
Plaquettes	140.000

Le malade est mis à la 6 M-P, 3 C. pro die. Le 6 décembre 1960, en raison d'un chiffre de G.B. à 4.200, on diminue à 2 C. de 6 M-P et le 12 décembre 1960, devant une leucopénie à 1.800 leucocytes, on arrête la 6 M-P.

Le 24 décembre l'état général est bon et on laisse sortir le malade. Depuis, il est vu périodiquement à la consultation. Ses hémogrammes montrent toujours relativement pas de cellules myélocytaires, la rate demeure un peu grosse ; par ailleurs il va bien.

OBSERVATION N° 19

Homme de 29 ans qui entre dans le service le 23 juin 1960.

Il faut noter que le malade exerce la profession de prospecteur pour une société uranium. Depuis 2 ans, il est au contact de corps radio-actifs.

Depuis le début de l'année 1960, le malade souffre d'une asthénie progressive. Il n'a ni douleurs osseuses, ni phénomènes hémorragiques. Depuis 4 jours, le malade souffre de douleurs sourdes à l'hypochondre gauche. Le médecin consulté trouve une splénomégalie et l'envoie dans le service.

L'examen clinique d'entrée montre :

- un petit souffle systolique parasternal gauche ;
- la rate descend à 2 travers de doigt au-dessous de l'ombilic ;
- quelques râles pulmonaires à la base gauche ;
- ni adénopathie, ni œdème, ni purpura.

Une numération formule pratiquée le 23 juin 1960 montre :

G. F.	3.100.000
G. B.	276.000
P. N.	64
P. E.	6
P. B.	1
Lymphocytes	2
Métamyélos	11
Myélos neutros	1
Promyélos	9
Myéloblastes	6
Plaquettes	340.000

Un médulogramme pratiqué à la même date confirme le diagnostic de leucémie myéloïde.

Le malade est mis à la 6 M-P, 3 C. pro die, et reçoit 4 transfusions. L'état général s'améliore, la rate diminue un peu de volume et l'hémogramme du 1^{er} août 1960 montre 48.000 G.B. à la numération.

Le malade quitte le service le 6 août 1960. Il continue chez lui à prendre ses 3 C. de 6 M-P tous les jours, le chiffre des leucocytes diminue progressivement : 35.600 le 31 août, 12.500 le 14 octobre, 12.100 le 12 novembre, 6.200 le 21 novembre.

Le 24 mars 1961, on apprend que le malade a demandé de reprendre une activité professionnelle. Son hémogramme de cette date, le dernier que nous ayons, est le suivant :

G. R.	4.380.000
G. B.	5.850
P. N.	77
P. E.	1
P. B.	2
Lymphocytes	17
Monocytes	3

OBSERVATION N° 20

Homme de 57 ans qui entre dans le service le 4 septembre 1958. Ancien paludéen.

L'affection débute par une asthénie qui commence en mai 1958 et qui va s'accroissant.

Le 19 juillet 1958, on note de la température et des ganglions cervicaux apparaissent.

Une numération formule du 29 juillet 1958 montre :

G. R.	4.400.000
G. B.	13.000

P. N.	48
Lymphocytes	20
Monocytes	22
Myélos neutros	5
Métamyélos neutros	3
Plasmocytes	2

On institue un traitement sur lequel nous n'avons pas de renseignements. Mais l'état général se détériore, des vomissements apparaissent.

Il entre dans le service le 4 septembre 1958. On note quelques adénopathies, mais pas d'hypertrophie splénique.

L'examen de sang pratiqué le 5 septembre 1958 donne les résultats suivants :

G. R.	2.230.000
G. B.	42.000
P. N.	44
Lymphocytes	1
Grands monos	12
Métamyélos	14
Myélos neutros	18
Promyélos	6
Myéloblastes	5
Plaquettes	100.000

On commence immédiatement un traitement par la 6 M-P, 3 C. pro die. Mais on assiste à un effondrement du chiffre des leucocytes. L'hémogramme du 22 septembre 1958 montre une leucopénie à 1.400 G.B., ce qui conduit à suspendre le traitement par la 6 M-P.

Le 24 septembre apparaît une pyrexie sévère à plus de 39°. Malgré les douleurs gastriques, on donne prudemment 15 mg de corticoïdes après avoir éliminé un ulcère par radiographie. En outre il reçoit quelques transfusions.

Le 9 octobre 1958, il quitte le service avec 3.000.000 d'hématies, 2.900 leucocytes et pas d'élément myélocytaire dans la formule. On apprend qu'il est mort peu de temps après.

OBSERVATION N° 21

Homme de 35 ans qui entre dans le service le 25 août 1960.

Dans ses antécédents, on note une fracture bilatérale du maxillaire inférieur il y a 12 ans.

Tout commence au mois de mai 1960. Le malade est asthénique, il maigrit progressivement et une anorexie s'installe. Au mois d'août, il voit son médecin de famille, qui découvre une splénomégalie, ce qui détermine son entrée dans le service.

L'examen clinique d'entrée met en évidence une grosse rate de consistance plutôt molle qui dépasse de 2 travers de doigt la ligne ombilicale. Par ailleurs, examen négatif.

L'hémogramme du 26 août 1960 est le suivant :

G. R.	3.880.000
G. B.	352.000
P. N.	58
Myélocytes	19
Métamyélocytes	15
Myéloblastes	8
Plaquettes	115.000

Un médulogramme pratiqué le même jour affirme le diagnostic de leucémie myéloïde. Le malade est mis au Purinéthol, 3 C. par jour.

Les progrès hématologiques immédiats sont peu nets. Au contraire, le nombre des leucocytes augmente, comme en témoigne la numération du 29 août 1960, qui compte 400.000 G. B. Le 7 septembre, on ajoute 40 mg de corticoïdes. Le chiffre des G. B. commence alors à baisser : 138.000 à la numération du 14 septembre, 55.000 à la numération du 28 septembre. L'état général est bon, la rate n'atteint plus l'ombilic et on laisse sortir le malade le 1^{er} octobre 1960 avec une ordonnance de 3 C. par jour de 6 M-P.

Il est revu périodiquement à la consultation et on se rend compte que le chiffre des leucocytes continue à baisser : 10.100 le 9 janvier 1961.

L'hémogramme du 31 janvier 1961 est le suivant :

G. R.	4.900.000
G. B.	6.100
P. N.	68
P. E.	2
P. B.	2
Lymphocytes	26
Monocytes	2
Plaquettes	310.000

Le malade jouit d'un excellent état général et lors de la dernière consultation, il a demandé à reprendre son activité professionnelle.

OBSERVATION N° 22

Homme de 30 ans qui entre dans le service d'urologie pour masse de l'hypochondre gauche. L'urographie I.V. ayant montré une image rénale normale, on conclut à une grosse rate et le malade est envoyé dans le service le 4 février 1960.

L'examen d'entrée montre : une splénomégalie débordant d'un travers de main, dure. Pas de ganglion, pas d'hémorragie.

Une numération formule du 2 février 1960 montre :

G. R.	3.860.000
G. B.	302.000
P. N.	58
P. E.	2
P. B.	4
Lymphocytes	1
Promyélocytes	9
Myélos neutros	18
Métamyélos neutros	7
Myéloblastes	1
Plaquettes	300.000

Le 5 février, le malade est mis à 3 C. de 6 M-P par jour.

Le 12 mars, la numération formule montre 12.400 leucocytes. avec 15 % de cellules myélocytaires et 10 % de basophilie. A partir de ce moment-là, le chiffre des leucocytes ne cesse de croître, pour atteindre 72.000 le 9 avril 1960. Le résultat de la 6 M-P est donc incomplet, car si l'état général est bon, on n'obtient pas parallèlement une amélioration de la numération formule. Le 14 avril, on remplace la 6 M-P par le Thiocolchiran. Ce corps est stoppé le 28 avril pour deux raisons, d'abord parce que le chiffre des leucocytes continue à augmenter et ensuite parce que ce corps était mal supporté et donnait des palpitations.

Le malade est alors à 3 C. quotidiens de 1-4 diméthane sulfonyloxybutane. Les résultats sont absolument nuls et 10 jours après le début d'administration de ce corps, on comptait 348.000 G.B. à la numération. Le malade est alors remis à la 6 M-P, 3 C. par jour à partir du 11 mai 1960, car si on compare les résultats, on voit que la 6 M-P a obtenu les meilleurs résultats, bien qu'incomplets. Le chiffre des leucocytes décroît alors rapidement, confirmant bien l'idée que chez ce malade, c'est à la 6 M-P que l'affection répond le mieux. Mais, le 11 juin, on compte encore 21.800 G.B. à la numération et 8 % de cellules myélocytaires à la formule. On décide alors de faire pratiquer, tout en continuant la 6 M-P, 2 séances de radiothérapie splénique. Celles-ci ont lieu le 15 et le 24 juin 1960. L'amélioration est alors considérable, puisque l'hémogramme du 15 juillet ne montre plus que 8.800 leucocytes et une formule normale, mise à part une basophilie à 14 %. Notons au passage que ce malade a toujours eu une basophilie importante à la formule sanguine.

Le malade reçoit alors 23 séances de radiothérapie splénique, du 22 août au 11 octobre 1960, alors que précédemment on avait arrêté la 6 M-P le 20 août 1960.

Le 2 novembre, les résultats se sont maintenus et on décide de faire pratiquer 2 nouvelles séances de radiothérapie, que le malade reçoit les 5 et 8 novembre.

Cependant, le 14 novembre, nouvelle apparition des cellules jeunes à la formule. On reprend la 6 M-P, mais cette fois les résultats ne

sont pas nets. Le 25 novembre, le chiffre des leucocytes étant remonté à 26.600, on remplace le Purinéthol par l'Endoxan. L'hémogramme se normalise un peu, puisque le 21 décembre, à la numération, on ne compte plus que 12.000 leucocytes, tandis que la formule montre 6 % de cellules myélocytaires. L'état général est bon, la rate à la limite de la perception. On remplace d'Endoxan injectable par 2 C. d'Endoxan et le malade sort le 31 décembre 1960.

A la suite de sa sortie, le malade est reparti en Algérie. Il est suivi régulièrement à la consultation du centre hospitalier d'Alger. Nous n'avons pas connaissance des hémogrammes actuels, mais fin mars 1961, d'après une lettre du malade, son état général paraissait des plus satisfaisants.

CONSIDERATIONS GENERALES

A la lumière des observations que nous venons de présenter, nous nous sommes cru autorisés à mettre quelques idées en exergue.

1. Etude de l'inocuité ou de la nocivité d'un traitement prolongé par la 6-mercapto-purine.

L'observation N° 8 permet de tirer quelques conclusions à ce sujet. La malade a pris sans discontinuer 3 C. de 6 M-P par jour du 26 mai 1955 au 3 mai 1957, soit durant près de 2 ans. Durant toute cette période, la rémission est de qualité, la malade vaquant à ses occupations et ne se plaignant que de vagues douleurs de la jambe droite. Le 3 mai 1957, l'hémogramme montrant une leucopénie à 2.200 G.B., contraint d'arrêter le traitement par la 6 M-P. Une nouvelle rechute est traitée par la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. Ce corps donne une rémission de huit mois seulement et devant la rechute clinique et hématologique constatée le 7 mars 1958, la malade est mise à nouveau à la 6 M-P 2 C. pro die. Elle va poursuivre ce traitement jusqu'en juillet 1960, soit pendant 2 ans et 4 mois sans discontinuer. En définitive, notre malade a pris à deux reprises, durant 2 ans de la 6 M-P, soit plus de quatre ans au total, sans présenter le moindre signe d'intolérance ou de toxicité de la médication.

Dans le même sens va l'observation N° 9. Mais ici, il faut faire une réserve. En effet, avant son entrée dans le service, la malade avait reçu 3 C. pro die de 6 M-P durant à peine un mois et à son entrée dans le service, devant l'effondrement du chiffre des leucocytes, on est obligé d'arrêter cette médication. Chose curieuse, la malade est remise à partir du 29 octobre 1959 à la 6 M-P et elle en prend toujours depuis, jouissant d'un excellent état général. D'autre part, les hémogrammes sont sub-normaux, ne montrant qu'une hyperplaquettose.

A l'encontre de ces deux observations, il faut citer la malade N° 13. Mise à la 6 M-P 3 C. par jour le 11 septembre 1959, la numération du 11 mars 1960 compte 200 G.B. et contraint à suspendre le traitement. La médication, reprise lors de la rechute du 13 avril 1960, est à nouveau arrêtée le 25 mai 1960 en raison de l'effondrement du chiffre des leucocytes. Une nouvelle rechute, le 15 juin 1960, fait reprendre le traitement par la 6 M-P, traitement qui doit de nouveau être arrêté 2 mois plus tard, toujours pour leucopénie importante.

Dans le même sens plaident l'observation N° 2, où la 6 M-P doit être interrompu après 2 mois de traitement, et l'observation N° 3, où le traitement est arrêté au bout de 10 jours, les deux fois en raison de la chute intense des G.B.

Ces trois observations tendraient à prouver que le traitement prolongé de la 6 M-P est dangereux. Il ne faut pas oublier cependant qu'il y a dans notre statistique un malade qui est en traitement depuis le 23 juin 1960 (N° 19), soit depuis plus de 10 mois, et qui va reprendre son activité professionnelle. Le malade de l'observation N° 21 est traité depuis le 28 août 1960, soit depuis 8 mois, et jouit d'un excellent état général. Enfin, nous avons un malade (N° 15) qui reçoit quotidiennement de la 6 M-P depuis le 4 juillet 1958, soit depuis près de 3 ans. Il vient d'ailleurs de rechuter ces derniers jours et a été mis à l'Endoxan.

Certes, chez certains malades la 6 M-P peut donner lieu à une intolérance considérable. Par contre, nous n'avons pas observé chez des malades bien compensés des accidents graves d'allure irrémédiable, comme nous avons eu l'occasion de l'observer au cours de l'emploi de la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane.

On voit donc que sous réserve d'un contrôle hématologique strict, un traitement prolongé par la 6 M-P est possible.

2. Etude de la durée utile du traitement.

Nous voudrions insister ici sur le fait que souvent il faut un traitement prolongé par la 6 M-P avant d'obtenir un résultat tangible.

Certes il est possible d'obtenir un résultat brillant, rapide et spectaculaire, comme en témoignent les observations N°s 8, 9 et 10.

Mais il arrive que les résultats tardent à se manifester. Le malade de notre observation N° 19 est mis à la 6 M-P le 23 juin 1960, il faut attendre le 21 novembre 1960, soit 5 mois, pour voir un chiffre normal de leucocytes à la numération. Il est vrai que durant ces 5 mois, l'amélioration avait été progressive.

Il en va de même pour notre malade de l'observation N° 21. Ce dernier, mis à la 6 M-P le 26 août 1960, a eu pour la première fois un chiffre de leucocytes normal le 25 janvier 1961.

Quant au malade de l'observation N° 15, qui a pris pendant près de 3 ans de la 6 M-P sans discontinuer, il a dû attendre près d'un an pour voir son chiffre de leucocytes revenir normal, alors que l'amélioration de son état général avait été rapide et spectaculaire, précédant de fort longtemps l'amélioration hématologique.

Fait remarquable, dans notre statistique, ce sont les femmes qui ont été le plus rapidement améliorées du point de vue strictement hématologique. Il est vrai que nous avons un trop petit nombre de cas pour en tirer des conclusions valables.

Par contre, ce que nous voudrions dire, et qui est mis en évidence à la lumière de nos observations, c'est qu'un résultat peut être long à se manifester, mais qu'il faut persévérer et poursuivre sans relâche le traitement. Naturellement, cela à condition que la tolérance au produit le permette, cette tolérance étant contrôlée de façon régulière et rapprochée par les hémogrammes successifs.

Lorsque cela nous est possible, nous avons tendance à prolonger le traitement indéfiniment, jusqu'à ce qu'un fait nouveau (action toxique, début de la rechute inévitable) nous force à arrêter le traitement. En effet, nous nous sommes aperçu souvent qu'immédiatement après l'arrêt de la 6 M-P on assistait à une rechute. Citons la malade N° 8 ; elle prenait de la 6 M-P 3 C. par jour depuis près de 2 ans lorsque, le 3 mai 1957, une leucopénie à 2.200 blancs nous fait arrêter cette médication. Or, 10 jours après, soit le 14 juin, on comptait déjà 68.000 leucocytes à la formule. La lecture de nos observations montre d'ailleurs que ce fait n'est pas isolé.

3. Etude des doses utiles.

Cette étude nous a paru présenter un grand intérêt. Aux malades dont nous avons recueilli ici les observations, nous n'avons jamais donné plus de 3 C. de 6 M-P, soit 150 mgs par jour. Comme il s'agissait dans tous les cas d'adultes, cette dose nous est apparue optima. Souvent, des malades mis à 2 C. de 6 M-P ne voyaient pas leur état général et surtout leurs signes biologiques s'améliorer beaucoup. En ajoutant un seul comprimé, soit en leur donnant 3 C. par jour, on a assisté rapidement, en même temps qu'à l'amélioration de l'état général, à une chute nette du chiffre des leucocytes, ainsi qu'à la normalisation de la formule. A l'inverse, certains de nos malades, chez qui 3 C. de 6 M-P entraînaient une chute rapide et massive du nombre des leucocytes, ont pu être stabilisés avec 2 C. de 6 M-P. L'étude des doses utiles est donc d'un intérêt primordial.

On se souvient que, recevant en ville 3 C. de 6 M-P pro die, à partir du 9 septembre 1959, notre malade N° 9 vit une chute brutale du chiffre de ses leucocytes (2.200 le 20 octobre) qui contraint à arrêter le traitement. Comme le chiffre des leucocytes était remonté à 6.500 le 25 octobre 1959, on donne prudemment 1 C. de 6 M-P pro die. Cela n'empêche en rien la montée des leucocytes, puisqu'on en comptait 11.400 à la numération du 3 novembre 1959. On donne alors 2 C. de 6 M-P ou 3 C. alternativement et on a ainsi réussi, en alternant ces deux doses, à maintenir la malade en état de rémission de très bonne qualité depuis 1 an 1/2.

L'étude des doses utiles est aussi intéressante chez notre malade de l'observation N° 10. Mise à 3 C. de 6 M-P pro die, le 28 octobre 1960, en un mois le chiffre des leucocytes tombe à 3.200. En raison de cette chute brutale, on diminue la dose de 6 M-P de 1 C. et on n'en donne plus que 2 par jour. Mais le 6 février on assiste à une remontée du chiffre des G.B. puisqu'on en compte 13.200 à la numération pratiquée à cette date. La malade est alors remise à 3 C. de 6 M-P par jour et va bien depuis.

Nous voyons aussi l'intérêt que nous pouvons tirer à ce propos, en consultation l'observation N° 15. Le malade recevait 3 C. de 6 M-P depuis le 4 juillet 1958, lorsque le 9 avril 1959, le

chiffre des leucocytes étant de 5.800, on diminue les doses de 6 M-P et on ne lui en donne plus que 2 C. Le 8 mai 1959, soit moins d'un mois plus tard, la numération montrait 161.000 G.B., ce qui fit décider à remettre la malade à la dose initiale, soit 3 C. pro die.

En définitive, on s'aperçoit qu'il y a intérêt à varier les doses, mais pour ce faire il faut pratiquer un contrôle hématologique et clinique strict. En outre, il ne faut varier les doses que si l'on a une raison de le faire ; mais dans ce cas, ne pas hésiter. Pour nous, les doses optima nous ont paru se situer pour un adulte entre 2 et 3 C. par jour.

4. Étude de l'association de la 6-M-P avec d'autres thérapeutiques.

Une proportion notable de nos malades avait reçu soit avant, soit après, soit en même temps que la 6 M-P un autre traitement à visée antileucémique.

Tous nos malades classés dans la catégorie « décompensés » avaient reçu auparavant un autre traitement antileucémique. Leur état général, clinique et hématologique étaient des plus médiocres lorsqu'ils reçurent pour la première fois de la 6 M-P.

Le malade de l'observation N° 1 avait eu 17 séances de radiothérapie splénique en 1953, et du P-32 en 1954. En avril 1956, en pleine poussée myéloblastique terminale, il reçoit de la 6 M-P. Ce traitement est sans action et le malade meurt en 1956. D'ailleurs, ce fait de l'absence d'action de la 6 M-P sur la poussée myéloblastique n'est pas isolé et soulève un autre problème dont nous nous entretiendrons plus tard.

Le malade N° 3 avait reçu de la radiothérapie splénique en juillet-août 1956. Rechute hématologique en janvier 1957 et mise à la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. Rechute clinique en septembre 1957. Mise à la 6 M-P que l'on doit arrêter au bout de 15 jours en raison de la leucopénie. Cependant, on obtient là une rémission qui va durer 8 mois. Donc, dans ce cas, la 6 M-P employée sur un terrain non vierge est rapidement mal tolérée mais donne cependant une durée de rémission supérieure aux autres thérapeutiques.

Cette mauvaise tolérance du produit sur terrain déjà traité auparavant par des antimitotiques divers est retrouvée chez notre malade N° 7. Elle avait déjà de la radiothérapie spléni-

que à Lyon en 1956. La rechute clinique et hématologique du 25 mars 1960 la fait mettre à la 6 M-P. Moins d'un mois plus tard, on est obligé d'interrompre le traitement devant la leucopénie et l'effondrement de l'état général, d'ailleurs des plus médiocres à l'entrée dans le service. D'après l'étude de ces malades, il paraîtrait donc dangereux d'employer la 6 M-P chez les sujets ayant reçu d'autres thérapeutiques à visée antileucémique. Au risque de nous répéter, disons qu'il s'agissait là de malades en très mauvais état général, soignés déjà depuis longtemps pour la plupart et qui de toutes façons ne pouvaient espérer de rémission durable à ce stade de la maladie. Chez tous on arrivait à un stade de véritable épuisement médullaire.

L'étude des malades que nous avons classés dans la catégorie « compensés » nous ouvre d'autres perspectives.

L'observation N° 14, n'est à ce titre pas dénuée d'intérêt. La malade avait reçu 17 séances de radiothérapie en septembre-octobre 1953. La rémission dure jusqu'en 1955. Lors de sa rechute, en septembre 1955, elle reçoit un traitement associé : 6 M-P 3 C. pro die plus 10 séances de radiothérapie splénique. Chez elle, à sa sortie du service, elle prend sans discontinuer 3 C. de 6 M-P par jour. Elle accouche en octobre 1956 (accouchement normal). Le 18 octobre 1956, alors que l'hémogramme était normal, on remplace de façon peut-être intempestive la 6 M-P par la 1-1 diméthane-sulfonyl-oxybutane. En avril 1957, leucopénie et aplaquettose.

A la lumière de cette observation, on peut donc dire que l'association radiothérapie-6 M-P a donné une rémission d'une durée presque égale et d'une qualité au moins égale à celle donnée par la radiothérapie seule. Ce fait prend d'autant plus de valeur qu'il s'agissait en fait d'une rechute après première rémission. Ce fait étant établi, un autre demeure plus obscur. Si l'on n'avait pas remplacé la 6 M-P par la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane, alors que rien n'y obligeait, la durée de l'évolution aurait-elle été supérieure ? Il est impossible d'y répondre de façon catégorique.

On pourrait aussi penser que la première rémission obtenue par la radiothérapie seule ayant été de 2 ans, la seconde aurait été aussi longue qu'elle a été même si l'on n'avait pas adjoint de la 6 M-P à la radiothérapie. Notre observation N° 8 tendrait à prouver le contraire. En effet, chez cette malade, la première

rémission obtenue par la radiothérapie seule était de 8 mois. Les 2 obtenues par la 6 M-P seule étaient de 2 ans chacune. Et ceci tend à poser 2 problèmes :

D'une part, la comparaison de la durée des rémissions obtenue avec les différentes thérapeutiques, c'est ce qui nous occupera au chapitre suivant.

D'autre part, l'intérêt des associations, ce qui nous occupe actuellement.

N'est-ce point parce qu'on avait commencé par un traitement radiothérapique chez cette malade que l'on a pu obtenir des rémissions spectaculaires avec la 6 M-P ? Il ne semble pas, bien que le recul nous manque pour conclure formellement. En effet, nos malades qui sont traités par la 6 M-P seule le sont depuis 1958 au plus tôt. Si nous faisons abstraction des observations N^{os} 11 et 16 qui se sont soldées par des échecs ou des demi-échecs, chez les malades de nos observations N^{os} 9, 10, 15, 19 et 21, qui ont été soignés d'emblée par la 6 M-P seule, les rémissions se poursuivent actuellement depuis un temps variable mais déjà important.

Nous ne voulons pas clore ce chapitre sans citer les précieux traitements d'appoint que constituent la corticothérapie et les transfusions, si utiles chez beaucoup de nos malades.

L'intérêt des transfusions est trop connu pour que nous insistions davantage. Mais il est bien évident que cette thérapeutique joint certainement à son rôle substitutif vis-à-vis de l'anémie, une action protectrice pour les tissus hématopoïétiques, facilitant probablement une meilleure tolérance vis-à-vis de l'antimétabolite. Il est difficile par contre de juger exactement l'intérêt de l'association des corticoïdes dans une affection du tissu myéloïde. Théoriquement, ils ne paraissent pas indiqués. Nous avons cependant l'impression dans quelques cas (15 et 22) qu'il y a eu un certain mordancage de l'action de l'antimétabolite par les corticoïdes associés.

5. Comparaison des longueurs de rémission entre les différentes thérapeutiques.

Nous ne voulons pas ici passer en revue tous nos malades qui ont reçu différentes thérapeutiques. Nous allons voir simplement les résultats qui se dégagent le plus nettement :

Observation N° 3 :

- rémission obtenue avec la radiothérapie : 5 mois ;
- rémission obtenue avec la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane : 7 mois ;
- rémission obtenue avec la 6 M-P : 8 mois.

Observation N° 5 :

- rémission obtenue avec la radiothérapie : 7 ans ;
- pas d'action de la 6 M-P sur la poussée myéloblastique terminale.

Observation N° 8 :

- rémission obtenue avec la radiothérapie + P 32 : 5 mois ;
- première rémission obtenue par la 6 M-P : 2 ans ;
- rémission obtenue par la 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane : 6 mois ;
- seconde rémission obtenue par la 6 M-P : 2 ans et 4 mois.

Observation N° 12 :

- rémission obtenue par la radiothérapie : 10 mois ;
- rémission obtenue par la 6 M-P : 3 mois.

Observation N° 13 :

- rémission obtenue par la radiothérapie : 2 ans ;
- rémission obtenue par la 6 M-P : 6 mois ;
- seconde rémission obtenue par la 6 M-P : 5 mois.

Observation N° 14 :

- rémission obtenue par la radiothérapie : 2 ans ;
- rémission obtenue par la radiothérapie + 6 M-P : 1 an et 8 mois.

Observation N° 18 :

- rémission obtenue par la 1/4 diméthane-sulfonyl-oxybutane : 2 ans et 10 mois ;
- rémission obtenue par la 6 M-P : 5 mois, se poursuit.

Notons pour clore ce chapitre que dans ces différentes observations, la 6 M-P fut toujours utilisée en dernier, c'est-à-dire, en principe dans les conditions d'application les plus défavorables.

6. Etude de la qualité des rémissions obtenues par la 6-M-P.

Les rémissions obtenues en traitant nos malades par la 6 M-P ont été le plus souvent de très bonne qualité. Il faut en effet distinguer entre :

1° Ce qu'il paraît logique d'appeler des « caricatures d'amélioration ». Dans ce premier groupe on peut assister à la rémission de certains signes cliniques ou à une amélioration plus ou moins complète des critères biologiques, ceci pour une période le plus souvent relativement courte. En fait le leucémique reste alors en grand malade, incapable d'une reprise même très courte de la vie normale.

2° Les rémissions véritables qui se caractérisent par une sédation considérable de l'ensemble des phénomènes pathologiques. Dans ces cas, on assiste en fait à une transformation profonde de l'état clinique du malade qui va et vient et est capable de mener une vie normale pendant un temps appréciable.

Entre ces 2 groupes il y a, bien entendu, des degrés.

La plupart de nos malades pris au stade compensé ont bénéficié d'une rémission de grande qualité.

Observation N° 8 : De mai 1955 à juin 1960, a eu une activité normale.

Observation N° 9 : Depuis 1 an 1/2, rémission qui dure toujours. Vaque normalement à ses occupations.

Observation N° 10 : Rémission depuis 5 mois, vit normalement.

Observation N° 11 : 4 mois de rémission de bonne qualité. Rechûte fatale.

Observation N° 13 : Pas de rémission véritable.

Observation N° 14 : 1 an et 8 mois de rémission de très bonne qualité puisqu'elle a même accouché normalement durant cette période.

Observation N° 15 : Vient de rechûter mais a eu une rémission de 2 ans et 8 mois pendant laquelle il a pu vaquer totalement à ses occupations professionnelles.

Observation N° 19 : Rémission qui dure depuis 10 mois. Le malade a demandé de reprendre son travail aux Eaux et Forêts.

Observation N° 21 : Rémission depuis 8 mois. Lors de la dernière consultation a demandé de reprendre son travail.

7. Etude de l'action de la 6-M-P sur les formes riches en basophiles.

Beaucoup de nos malades avaient une basophilie importante, ce qui n'est pas exceptionnel dans cette affection. Deux d'entre eux avaient un sang nettement riche en basophiles. Ce sont les malades des observations N° 3 et N° 22. Or il nous est apparu que l'affection de ces malades était dans une certaine mesure rebelle au traitement par la 6 M-P. Cependant, en regardant de plus près, on s'aperçoit que ce n'était pas seulement la 6 M-P qui était tenue en échec complètement ou en partie par la maladie, mais aussi toutes les autres thérapeutiques utilisées. On peut même dire que chez le malade N° 3 c'est la 6 M-P qui, bien qu'employée en dernier ressort, a donné la rémission la plus longue, la durée de celle-ci ayant été de 8 mois.

8. Etude de la corrélation entre la rapidité d'apparition des résultats et la durée et la qualité de ceux-ci.

Souvent, et de nombreuses publications en font foi, on a coutume de dire que la rapidité d'installation de la rémission est un gage de durée et de qualité de celle-ci.

Deux idées maîtresses peuvent être discutées à ce propos.

1° Les malades chez qui la rémission a été obtenue rapidement peuvent-ils assurés de ce fait d'avoir une rémission longue et de bonne qualité ?

Dans ce sens plaident les observations N^{os} 8, 9 et 10.

Cependant, en sens inverse, on peut dire que les malades des observations N^{os} 16 et 22 permettent d'infirmar cette théorie

puisque, alors que leur N.F. s'était normalisée et leur état général transformé en 1 mois, la rechûte a été rapide.

2° A l'inverse, les malades longs à réagir au traitement ne peuvent-ils espérer une rémission véritable ?

On pourrait le croire en lisant notre observation N° 4. Cependant, nous avons 3 observations où l'amélioration a été longue à se dessiner et qui ont cependant joui d'une rémission longue et de bonne qualité.

Observation N° 15 : L'amélioration s'est poursuivie pendant près d'un an et qui a cependant eu une sédation d'excellente qualité pendant près de 3 ans.

Observations N° 19, et N° 21 : où les malades ont mis 5 mois à avoir des signes biologiques normaux et qui jouissent à l'heure actuelle d'une excellente rémission.

En définitive, on ne peut rien trancher ni dans un sens ni dans l'autre et on ne peut surtout pas dire avec un traitement par la 6 M-P, que lorsque l'amélioration tarde à apparaître, le traitement sera sans efficacité sur l'affection.

9. Etude de l'action de la 6-M-P sur la poussée aiguë terminale.

On dit souvent que dans la leucémie myéloïde, il ne faut pas donner précocement de la 6 M-P pour préserver l'action de cette drogue sur la poussée aiguë terminale. Que faut-il penser de cette théorie à la lumière de nos observations ?

Quatre de nos malades ont été mis à la 6 M-P alors qu'ils étaient en poussée myéloblastique. Ce sont les malades N°s 1, 2, 4 et 20. Or, nous n'avons jamais observé de résultats appréciables. Mais il y a une chose que nous avons pu constater : chez 3 de nos malades, nous avons assisté à la poussée myéloblastique alors qu'ils étaient sous 6 M-P. Ce sont les malades N°s 7, 11 et 16. Nous n'avons peut-être pas un nombre suffisant d'observations à faire valoir, mais nous pouvons dire que chez nos malades le traitement de la poussée aiguë par la 6 M-P a été des plus décevant. Nous tenons à signaler que nous appelons « poussées aiguës » non seulement les cas de transformation en leucose aiguë, mais aussi les poussées myéloblastiques rapides et importantes.

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS

Un sujet ayant rapport à un traitement ne peut se concevoir sans l'étude des résultats nets de celui-ci, indépendamment de toutes autres considérations. Nous avons donc décidé de classer les résultats obtenus chez nos malades en 5 grands groupes : très bons résultats, bons résultats, résultats passables, résultats médiocres, résultats nuls. Par contre, nous n'avons pas de résultats excellents, puisqu'on n'a pas encore trouvé la thérapeutique radicale de la leucémie myéloïde.

1. Les très bons résultats.

Nous classons dans ce groupe les malades ayant eu une régression clinique totale (régression de la rate à ses limites normales en particulier), une amélioration considérable de l'état général se caractérisant par la reprise de l'activité normale, le tout se maintenant au moins 1 an. Nous incluerons dans ce chapitre certains malades traités récemment mais chez qui l'excellence du résultat obtenu permet d'espérer une rémission importante.

Selon ces critères nous classons donc ici les malades des observations N^{os} 8, 9, 10, 19 et 21.

En regardant de plus près, nous voyons que nous avons obtenu là 23 % de très bons résultats. Ce pourcentage est nettement meilleur si on s'en tient aux malades pris au stade compensé. Si on s'en tient donc à ce groupe (15 malades) nous avons obtenu 33 % de très bons résultats.

2. Les bons résultats.

Pour nous, ceux-ci se caractérisent par une amélioration considérable de l'état général, permettant de mener une vie pratiquement normale chez des malades conservant cependant soit cliniquement une certaine splénomégalie, soit hématolo-

giquement quelques cellules anormales dans les formules sanguines. Malgré ces petites imperfections, l'amélioration générale s'est maintenue au moins 1 an 1/2.

Nous faisons entrer dans ce groupe les malades des observations N^{os} 14 et 15.

Nous avons donc obtenu, si on considère le nombre global de nos malades, 9 % de bons résultats. Si on s'en tient au groupe des malades compensés, nous retrouvons 13 % de bons résultats.

3. Les résultats passables.

Nous mettons dans ce groupe les malades ayant eu une amélioration certaine de l'état général, mais assez souvent temporaire de quelques mois seulement. De même nous faisons entrer ici les malades ayant eu une régression incomplète de la rate et une amélioration peu durable des hémogrammes.

Dans ce groupe prennent place les malades des observations N^{os} 13, 18 et 22.

Pourcentage général des résultats passables : 14 %.

4. Les résultats médiocres.

Dans ce cadre s'inscrivent les malades chez lesquels le traitement a eu une influence très dissociée : amélioration des formules sans amélioration de l'état général et vice-versa. D'autre part, résultats ne se maintenant pas.

Nous mettons ici les malades des observations N^{os} 2, 3, 6, 11, 12, 16 et 17.

Pourcentage global des résultats médiocres : 32 %.

5. Les résultats nuls.

Ici prennent place les malades chez lesquels on a noté l'absence de toute action thérapeutique, ou chez qui le traitement n'a pas été toléré et a dû être arrêté de ce fait.

Nous classons donc ici les observations N^{os} 1, 4, 5, 7 et 20.

Le pourcentage global des résultats nuls est de 23 %. Mais si on s'en tient aux malades pris dans le groupe compensé, il n'y a plus que 6,7 % de résultats nuls.

Nous pouvons donc faire le schéma ci-après, suivant les résultats obtenus et considérant ou non l'état des malades au début dudit traitement.

	Pourcentage global	Pourcentage des malades pris au stade « compensé »	Pourcentage des malades pris au stade « décompensé »
Très bons résultats ...	22,7 %	33,3 %	0
Bons résultats	9,1 %	13,3 %	0
Résultats passables ...	13,7 %	20 %	0
Résultats médiocres ..	31,8 %	26,7 %	43 %
Résultats nuls	22,7 %	6,7 %	57 %
TOTAL	100	100	100

CONCLUSIONS

1° La 6 M-P nous paraît constituer à l'heure actuelle une des thérapeutiques les plus efficaces pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

2° De maniement très facile, cette médication à action anti-métabolique nous a paru remarquablement tolérée par la majeure partie de nos malades.

3° Cette tolérance particulièrement nette chez les sujets où la maladie paraît encore compensée, apparaît beaucoup moins bonne chez les malades arrivés au stade terminal de l'affection.

4° La bonne tolérance du produit et sa facilité d'administration permettent de poursuivre des traitements continus et prolongés de plusieurs mois, voire de quelques années, ce qui n'est pas possible avec les autres thérapeutiques de la leucémie myéloïde actuellement existantes.

5° La qualité des rémissions obtenues apparaît souvent de premier ordre, le malade jouissant souvent durant des périodes supérieures à une année de toutes les apparences d'une guérison totale clinique et hématologique. Au cours de ces rémissions un grand nombre de nos malades ont mené une vie strictement normale.

6° La posologie quotidienne paraît avoir de l'importance et s'établit en moyenne entre 2 et 3 C. par jour pour des malades adultes.

7° L'association d'autres thérapeutiques peut être intéressante comme traitement adjuvant. Tel est le cas des transfusions, des corticoïdes, parfois des antibiotiques comme anti-infectieux.

8° L'association avec d'autres thérapeutiques d'attaque (radiothérapie, radiophosphore, antimitotiques divers) peut éventuellement être possible, mais demande alors à être utilisée avec une grande prudence et en multipliant les examens de contrôle.

9° De toutes façons, la 6 Mercapto-Purine devra être utilisée avec une surveillance clinique et hématologique sévère et répétée.

10° Les rechutes terminales nous ont paru s'installer très rapidement, le malade ne restant pas longtemps au stade de grabataire.

11° L'action de la 6 Mercapto-Purine nous a paru à peu près nulle sur les poussées myéloblastiques terminales.

12° Il est bien évident qu'il ne s'agit là que d'un traitement temporaire mais non de la thérapeutique définitive de la leucémie myéloïde.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Avril 1961.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

PURINETHOL

- ANONYME. — Etat actuel de la thérapeutique antileucémique. *J.A.M.A.*, avril 1956, 160, n° 14, 1228-1230.
- ANONYME. — Leucémie. *Med. Times*, avril 1957, 85, n° 4, 364-379.
- ANONYME. — Mercaptopurine. *J.A.M.A.*, mai 1956, 161, n° 1, 63.
- ASUA (F.J. de). — The treatment of blastic leukemias with-6-mercaptopurine. *Ann. N. Y. Acad. Sciences* (6 décembre 1954). 60, art. 2, 402-410.
- BERNARD J. — Le traitement actuel de la leucémie myéloïde chronique. *Rev. Méd. France*, mars 1956, 37, n° 3, 155.
- BERNARD J., BOIVIN P. — Hématologie. *Gaz. Méd. France* (Bilan thérapeutique 1951-1956), 197-211.
- BERNARD J., MATHÉ G. — Traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Gaz. Méd. France*, 25 février 1957, 64, n° 4, 335-353.
- Principes généraux de la chimiothérapie des cancers et des leucémies. *Sem. Thérap.*, novembre 1957, 33, n° 9, 795-796.
- BERNARD J. — Les nouveaux traitements des cancers et des leucémies. *Strasbourg Méd.*, décembre 1957, 8, n° 11, 890-900.
- Recherches récentes sur le traitement des leucémies et des cancers. *Gaz. des Hôp.*, novembre 1958, 1091-1095.
- BERNARD J., DELTOUR G. — Les nouveaux traitements des leucoses. T.E.P.A. - G.T. 41 (Myleran, 6-mercaptopurine. Mercaptoéthylamine. Doses très fortes de cortisone). *Sem. Hôp.*, novembre 1953, 29, n° 67, 3.430. Bibl. 41 références.
- BERNARD J., MATHÉ G. — Les moyens actuels de la chimiothérapie des affections tumorales malignes. *La Vie Médicale* (numéro spécial juin 1957), 38, 100-105.
- BOUSSER J., CHRISTOL D. — Nouveaux traitements de la leucose myéloïde. *Les Entretiens de Bichat* (Thérapeutique 1956), 131-132 et *Sem. des Hôp.*, 22 juin 1956, 2.209.
- Récentes acquisitions dans la thérapeutique de la leucose myéloïde. *La Clinique*, août-septembre 1957, 52, n° 515 (Hématologie), 595-598.
- BIEBER S., BIEBER R., HITCHINGS G.H. — Activities of 6-mercaptopurine and related compounds on embryonic and regenerating tissues of *Rana pipiens*. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 1954, 60, art. 2, 207-211.

- BIESELE J.J. — Effects of 6-mercaptopurine on experimental tumors in tissues culture. *Anal. N.Y. Acad. Sciences*, 1954, 60, art. 2, 228-234.
- BOVE J., EMERSON C.P. — Traitement de la leucémie. (The treatment of Leukemia). *Med. Clin. of North Amer.*, septembre 1958, 1333-1341, 16 références.
- BROSS I.D.J. — Statistical analysis of clinical results from 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 369-373.
- BOUCHENAL J.-H., HOLMBERG E.A.D. — De l'utilité des leucémies résistantes dans le choix d'une chimiothérapie active. (The utility of resistant leukemias in screening for chemotherapeutic activity). *Ann. of the New-York Acad. of Sciences*, 5 décembre 1958, 76, n° 3, 826-831, 14 réf.
- BOUCHENAL J.H., ELLISON R.R., MURPHY M.L., KARNOFSKY D.A.Q., SYRES M.P., TAN T.C., MERMANN A.C., YUGEOGLU M., MYERS W.P.L., KRAKOFF I., ALBERST. — Clinical studies on 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 359-368, biblio. 11 réf.
- CARLIER J. — Points de vue sur le problème du traitement de la leucémie. *Le Scalpel*, 8 mars 1958, n° 10, 229-231.
- CAVINS J.A., LEVIN H.S., DAY J. — Leucémie myéloïde chronique avec infiltration gastrique. (Chronic myelogenous leukemia with gastric infiltration). *New-England J. Med.*, 28 mai 1959, 260, n° 22, 1111-1114. 5 réf.
- CHAPTAL J. et Coll. — Aspect évolutif des leucoblastoses aiguës traitées de l'enfant. *Pédiatrie*, 1958, XIII, n° 6, 661-673.
- CHELPIAKOWA S.A. — Traitement des leucémies aiguës. *Klin. Med.* (revue russe), juillet 1958, XXXVI, n° 7, 62-68.
- CLARKE D.A., PHILIPS F.S., STENBERG S.S., STOCK C.C. — Effects of 6-mercaptopurine and analogs on experimental tumors. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 1954, 60, art. 2, 235-242.
- CLARKE D.A., ELION G.B., HITCHINGS G.H., CHESTER STOCK C. — Structure-activity relationships among purines, related to 6-mercaptopurine. *Cancer Research*, mai 1958, 18, n° 4, 445-455.
- CROIZAT P., REVOL L., MOREL P., MOURIQUAND Cl., DRAPIER (Mme). — A propos de 42 cas cliniques de réticulomyélose aleucémique essentielle. *Le Sang*, 1958, 29, n° 5, 346-383. Importante bibl.
- CRAMBLETT H., FRIEDMAN J., NAPPAR S. — Leucémie chez un enfant né d'une mère leucémique. (Leukemia in an infant born of a mother with leukemia). *New-England J. of Medicine*, 9 octobre 1958, 259, n° 15, 727-729. 17 réf.
- DAMESHEK W. — The use of 6-mercaptopurine in acute leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 447.

- DEBRAY J. — Le traitement des hémopathies malignes. *Thérapie*, 1957, *XII*, n° 4, 533-550.
- Les thérapeutiques utiles dans le traitement des leucémies. *Sem. Hôp.*, 20 février 1957, *33*, n° 11, 664-666.
- DEMARSH Q.B. — The treatment of leukemia with 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, *60*, art. 2, 483-491.
- DHERS A. — Influence de la thérapeutique sur l'évolution des leucoses aiguës. *Lyon Méd.*, 6 septembre 1959, n° 36, 363-394.
- DOAN C.A., WISEMAN K., BOURONCIE B. — One year evaluation of 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, *60*, art. 2, 411.
- DUBOIS-FERRIÈRE H., ZUMSTEIN P., BOUVIER C. — Cortisone à doses massives et 6-mercaptopurine dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte. *Praxis*, 1956, *45*, 93-99.
- DUBOIS-FERRIÈRE H. — Le traitement actuel des leucémies aiguës et les lymphomes malins au stade de généralisation. *Méd. et Hyg.*, 10 octobre 1958, *16*, n° 408, 464-465.
- DULCE M., MARINESCO S.P. — Aspects particuliers de la lymphadénose chronique. Relations entre les leucoses et la pathologie du système réticulo-histiocytaire. Quelques conclusions thérapeutiques. *Le Sang*, 1956, *27*, n° 7, 663-670.
- ELION G.B., BIEBER S., HITCHINGS G.H. — The fate of 6-mercaptopurine in mice. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, *60*, art. 2, 297-303.
- ELLISON R et Coll. — Etude comparative de la 6-chloropurine et de la 6-mercaptopurine dans la leucémie aiguë de l'adulte. (Comparative study of 6-chloropurine and 6-mercaptopurine in acute leukemia in adults). *Annals of Inter. Med.*, août 1959, *51*, n° 2, 322-338.
- FARBER S. — Summary of experience with 6-mercaptopurine. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, *60*, art. 2, 412-414.
- FOUNTAIN J.R. — Traitement de la leucémie myéloïde chronique avec la mercaptopurine. *Brit. Med. Journ.*, 8 décembre 1956, n° 5.005, 1345-1348.
- FRANÇOIS P. — Traitement des hémopathies malignes. *Rev. d'Hématologie*, juin-juillet 1956, *11*, n° 3, 279-290, Biblio. 86 réf.
- GAFFNEY P.C., COOPER W.M. — A clinical study of 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, *60*, art. 2, 478-482.
- GALTON D.A.G. — Le traitement de la leucémie aiguë. (The treatment of acute leukaemia). Symposium Intern. de chimiothérapie anti-infectieuse et antimitotique. Genève, 11-13 septembre 1959, in *Méd. et Hyg.*, 11 septembre 1959, *XVII*, n° 349 bis, 479.

- GATE J., COLOMB D., TISSOT A. — Mycosis fungoïde transformé par le purinéthol. *Lyon Méd.*, 18 novembre 1956, CXCVI, n° 47, 458-459.
- GATE J., VAYRE J., GUILLOT M. — Mycosis fungoïde avec vastes ulcérations de la paroi abdominale. *Lyon Méd.*, 18 novembre 1956, CXCVI, n° 47, 458.
- GIRAUD P., BERNARD R., MANGIAPAN T., CHALLIOL F. — La leucémie myéloïde chez l'enfant. *Sem. des Hôp.* (Ann. de Pédiatrie), 10-14 juillet 1956, n° 42-43, 354-361.
- GOLDIN A., VENDITTI J.M. et Coll. — Studies on the toxicity and antileukemic action of 6-mercaptopurine in mice. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 251-266.
- GOUDEMAND M. — Le traitement des leucémies. *Mouv. Thérapeutique*, novembre-décembre 1957, 2, n° 5, 225-245.
- HAIL B.E., RICHARDS M.D., WILLIETT F.M., FEICHTMEIR. — Clinical experience with 6-mercaptopurine in human neoplasia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 304-314.
- HARRIS C.E. — Leucémie monocytique traitée par la 6-mercaptopurine. *Canad. Med. Ass. Journ.*, 16 avril 1957, 76, n° 8, 639-641.
- HAYOE F.G.J. — 6-mercaptopurine et leucémie aiguë. *The Lancet*, 29 octobre 1955, n° 6.896, 903-905.
- HERRMANN L., WOLF M.G. — Leucoses chez les enfants. (Die Leukosen im Kindesalter). *Wien. Klin. Wschr.*, 71, n° 22, 1959, p. 381, in *Med. Klinik*, 28 août 1959, 54, n° 35, LXXVII-LXXX.
- HILL J.M., LAJOUS J. — 6-mercaptopurine therapy in leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 461-465.
- HOSHINO T., HEYSSEL M., GROWLEY B. — Traitement de la leucémie aiguë par les hormones stéroïdes et les antimétabolites. Premier congrès de la Société asiatique d'hématologie (mars 1958), Nagoya, Japon, in *Le Sang*, 1959, 30, n° 5, 513.
- HUTCHISON D.J. — Biological activities of 6-mercaptopurine : effects on streptococcus faecalis. *Annals N.Y. Acad. Sciences*, 1954, 60, art. 2, 212-219. Biblio. 11 réf.
- HYMAN G.A., GELHORN A., WOLFF J.A. — The therapeutic effect of mercaptopurine in a variety of human neoplastic diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 430-435.
- HYMAN G.B., BRUBAKER Ch., STURGEON P. — 6-mercaptopurine et leucémie chez l'enfant (doses massives administrées de façon intermittente et faibles doses continues). *Cancer Research*, octobre 1957, 17, n° 9, 851-956.
- INNES J. — Les leucémies. *The Practitioner*, février 1957, 178, n° 1.064, 155-160.

- KASSIRSKY J.A. — Problèmes actuels des leucémies. *Klin. Med.* (revue russe), juillet 1958, XXXVI, n° 7, 10-22.
- KENIS Y., PELTZER T., TAGNON H.J. — Action de la 6-mercaptopurine dans 41 cas de leucémie aiguë chez l'adulte. *Rev. d'Hématologie*, avril-juin 1958, 13, n° 2, 133-145.
- LAPLANCHE C. — Le traitement actuel des leucoses. *Nouvelles Thérapeutiques*, juin 1956, 7, n° 6, 21-26.
- LATURAZE J., LINQUETTE M. — Chimiothérapie des cancers. *Lille Méd.*, novembre 1957, 11, n° 10, 633-641.
- IEBON J., MESSERSCHMIDT J. — Survie de deux ans et huit mois dans un cas de myéloblastose aiguë traitée par transfusions (60 litres) et 6-mercaptopurine. *La Presse Méd.*, 20 septembre 1959, 67, n° 44, 1011-1042. 11 réf.
- LOUIS J., SANFORD H.N., LIMARZI L.R. — Traitement de la leucémie aiguë chez les adultes et les enfants. (Treatment of acute leukemia in children and adults). *J.A.M.A.*, 16 août 1958, 167, n° 16, 1913-1917. 10 réf.
- LOZNER E.L. — 6-mercaptopurine in acute leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 466-467.
- MANDEL H.G., INSCOE J.K., MALING H.M., SMITH P.J. — The effect of 6-mercaptopurine on nucleic acid biosynthesis in *Escherichia coli*. *The Journ. of Pharm. and Exp. Ther.*, juin 1957, 120, n° 2, 195-202.
- MARCHAL G. — Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde. Compte rendu du congrès, 13 avril 1959, in *La Sem. des Hôp.*, 4 octobre 1959, 35, n° 82, 2646-2648.
- MARCHAL G., BILSKI-PARQUIER G., DUHAMEL G., CORNET P. — Les formes prolongées des leucoses aiguës de l'adulte. *La Presse Méd.*, 7 mars 1959, 67, n° 12, 447-449. Biblio.
- MARTIN D.S., KLIGERMAN M.M., FUGMANN R.A. — Radiothérapie et complexe chimiothérapique adjuvant. *Cancer Research*, septembre 1958, 18, n° 8, 893-896.
- MICHON P., DORNIER R., STREIFF F., FACQ J., LEGENDRE N. — Leucose aiguë et grossesse. *Rev. Méd. de Nancy*, janvier 1957, 78, n° 1, 44-53.
- MILLS S.D., STICKNEY J.M. — Traitement de la leucémie aiguë (Management of acute leukemia). *Med. Clin. North America*, juillet 1956, 40, n° 4, 111-115. Biblio. 8 réf.
- MONNER J., RIBET A., BOURSE R. et Coll. — Rémission prolongée au cours d'une leucose aiguë. *Toulouse Méd.*, septembre 1959, 60, n° 8, 581.
- 6-mercaptopurine. — Bibliographie à partir de 1954, in *Cancer Research*, novembre 1956, 16, n° 10, 166-169.
- NEWTON W.A. — Clinical experience using 6-mercaptopurine in childhood leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 468-471.

- OLMER J., MONGIN M. — Le bilan du traitement de 109 leucoses aiguës. *Gaz. des Hôp.*, 30 novembre 1958, 130, n° 33, 1243-1245.
- PETRAKIS N.L., WOOD D.A., METTIER S.R., DEAXDEAMER W.C., GELLERT S.A., LI J.G., LEONARD M.E. — L'effet de la 6-mercaptopurine dans les leucémies aiguës des enfants et des adultes : rapport préliminaire. (The effect of 6-mercaptopurine in acute leukemia of children and adults : a preliminary report. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 415-424.
- PIETTE M. — Leucémies et médications antileucémiques. *Produits Pharm.*, août 1958, 13, n° 8, 379-389.
- REVOL L., MOREL P., CROIZAT P. — Réactions myéloïdes ou aleucémiques (associées à des tumeurs conjonctives, sarcomes, myélome). Contribution à l'étude des hémopathies hétéromorphes. *Lyon Méd.*, 16 février 1958, CXCIX, n° 7, 263-271.
- REYMOND (Mlle A.). — Essais thérapeutiques de la 6-mercaptopurine dans les leucoses aiguës et quelques autres hémopathies. *Thèse Lyon*, 1955, in *Journ. Méd. de Lyon*, 5 novembre 1956, 37, n° 884, 806-807.
- RICE C. — Results obtained in the treatment of acute leukemia and lymphosa with 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 458-461.
- ROSENTHAL N., ROSENTHAL R.L., LEE S.L. — Role of mercaptopurine in the treatment of leukemia and related diseases. (Le rôle de la mercaptopurine dans le traitement des leucémies et maladies similaires). *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 448-453. Biblio. 1 réf.
- RUNDLES R.W., CRAGO J.A. — 6-mercaptopurine therapy in neoplastic disease. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 425-429. Biblio. 4 réf.
- SAMPEY — Traitement du cancer par la 6-mercaptopurine. *Amer. Pract. Dig. Treat.*, juin 1957, 8, n° 6, 912-914.
- SANDBERG A.A., CARTWRIGHT G.E., WINTROBE M.M. — Etudes sur la leucémie. Excrétion de l'acide urique. *Blood*, 2 février 1956, II, n° 2, 154-166, in *Sem. des Hôp.*, juin 1956, 32, n° 38, 2227.
- SANKALE M., DEBROISE A. — Un cas de leucémie myéloïde chronique. *Méd. Afr. Noire*, 16-31 décembre 1958, 5, n° 24, 560.
- SAWITSKY A., REAM C.R. — Clinical avaluation of 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 472-477. Biblio. 4 réf.
- SCHWARTZ R., EISNER A., DAMESHEK W. — Effet de la 6-mercaptopurine sur les réponses immunes primaire et secondaire. (The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune response). *The Journ. of Clin. Invest.*, août 1959, 38, n° 8, 1394-1403, 40 réf.

- SKIPPER H.E. — Mécanisme d'action de la 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 267-272.
- SYDENSTRICKER V.P. — Rapport sur la 6-mercaptopurine. (Report on 6-mercaptopurine). *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 455-457.
- THIERSCH J.B. — The effect of 6-mercaptopurine on the rat fetus and on reproduction of the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 220-227.
- ULTMANN J.E., FEIGELSON P. — Effets de la 8-azaguanine et la 6-mercaptopurine sur le catabolisme purique du rat. (The effects of 8-azaguanine and 6-mercaptopurine on purine catabolism in the rat). *Cancer Research*, décembre 1958, 18, n° 11, 1319-1323.
- VAYRE J., MOREL P., TREPPOZ M. — Un cas de mycosis fongoïde très amélioré par la 6-mercaptopurine. *La Presse Méd.*, janvier 1956, 64, n° 28, 661 et *Bull. de Dermal.*, mars-avril 1956, 63, n° 2, 189-190.
- WATKINS C.H. — Traitement de la leucémie chronique. *Med. Clin. North America*, juillet 1956, 40, n° 4, 117-123.
- WILSON S.J. — The clinical and hematologic response of previously treated leudemic subjects to the antimetabolite 6-mercaptopurine. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 6 décembre 1954, 60, art. 2, 499-507. Biblio. 9 réf.
- ZYBINA A.S. — Formes cliniques de la leucémie aiguë et moyens modernes de son traitement. *Klin. Med.* (revue russe), juillet 1958, XXXVI, n° 7, 68-73.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Historique	13
La 6-mercapto-purine	17
Observations personnelles	21
Malades décompensés	22
Malades compensés	30
Considérations générales	53
Etude des résultats obtenus	65
Conclusions	69
Purinethol	71

